

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine

FACULTE DE MEDECINE
Professeur A.-F. MULLER
Docteur J.-P. GIRARD

ETUDE DE LA FONCTION IMMUNITAIRE DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

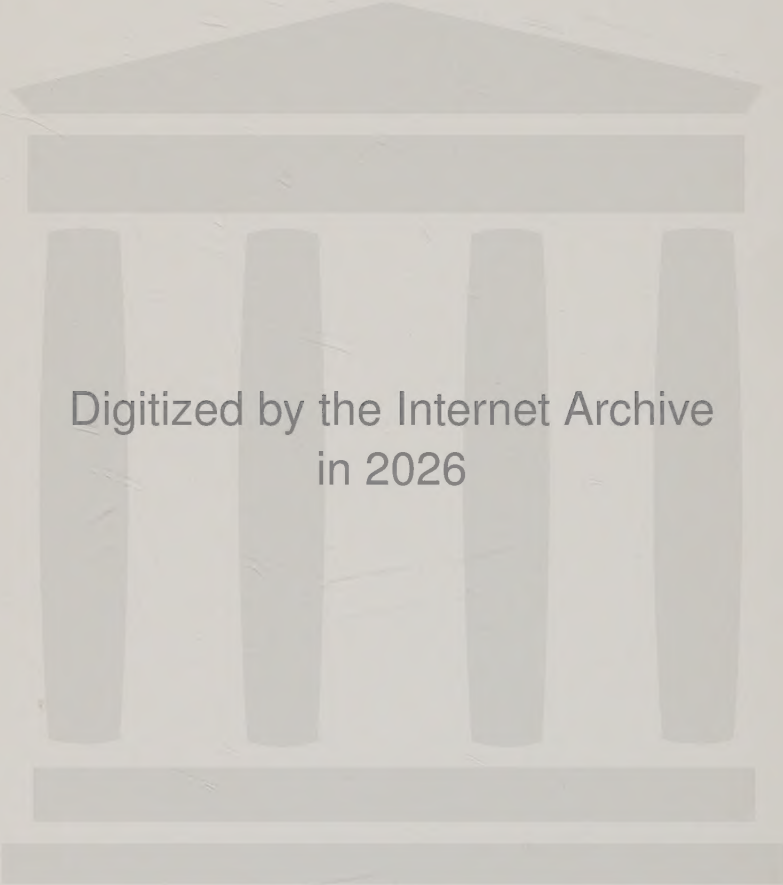
André GENOUD

de

CHATEL-SAINT-DENIS (Vaud)

Thèse No 3547

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de médecine

FACULTE DE MEDECINE
Professeur A.-F. MULLER
Docteur J.-P. GIRARD

ETUDE DE LA FONCTION IMMUNITAIRE DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

André GENOUD

de

CHATEL-SAINT-DENIS (Vaud)

Thèse No 3547

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Alex Muller et du docteur Jean-Pierre Girard, chargé de cours, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 29 octobre 1976

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3547



A MES PARENTS

A MON EPOUSE

A MES ENFANTS



Le développement des tests in vitro dans le domaine de la réaction immunitaire de type retardé a fréquemment prouvé la bonne corrélation existant entre tests cutanés et tests in vitro ^{68,85,103,107}. Parfois aussi, elle a apporté des informations nouvelles concernant l'anergie; c'est à travers l'étude des patients anergiques qu'il a été possible d'identifier les différentes fonctions lymphocytaires et de donner un nouveau sens aux tests cutanés ^{21,39,61,62,63,102}.

Les tests cutanés ont souvent servi d'aide diagnostique (tuberculine, histoplasmine, coccidioïdine); dans leur interprétation, il ne faut toutefois pas oublier qu'un test cutané peut être négatif, alors même que les cultures sont positives ⁴⁶. Dans ce contexte, il a été proposé de recourir aux tests in vitro comme meilleure aide diagnostique ^{17,66,91,93,105}.

Pour qu'un test puisse être positif, il faut qu'un certain nombre de conditions de base soient remplies. Le métabolisme cellulaire doit être intact, ce qui signifie que les apports en fer et en vitamines (vitamine B6 ou pyridoxine, acide pantothénique, acide folique, vitamines B1 et B2, acide nicotinique, vitamine A) sont suffisants ⁵. Les lymphocytes T doivent se trouver en nombre suffisant ^{2,98}. Une diminution ou une séquestration lentes des lymphocytes peuvent amener à une négativation progressive de tests préalablement positifs, négativation qui a été observée quarante-huit heures après anesthésie générale ^{2,8,10,29,30,34,80}; cette négativation est par ailleurs rapidement réversible; le trouble en cause est probablement de nature métabolique. Une virose ou un cancer peuvent interférer de manière grave sur la fonction lymphocytaire, le plus souvent par modification du génome de la cellule. En outre, la présence d'une malnutrition ou de maladies débilitantes peuvent modifier considérablement la fonction lymphocytaire et la réponse cutanée ^{37,65,89,100,111}. Enfin, les critères de lecture des tests cutanés doivent être clairement définis ^{48,77,94,95}.

Le petit nombre d'études immunologiques systématiques effectuées en cours de tuberculose active nous a amené à évaluer de manière prospective l'immunité cellulaire et humorale des malades atteints de tuberculose pulmonaire active et d'établir d'éventuelles corrélations entre les constatations immunologiques et l'évolution clinique de la maladie.

En effet, les quelques travaux actuellement publiés se réfèrent la plupart du temps soit à des cas de tuberculose chez l'animal de laboratoire ^{39,47,56,60}, soit à des groupes de patients ayant ou non une anamnèse de tuberculose mais dépourvus d'atteinte active de la maladie au moment de l'étude ^{27,62,70,86}. Les travaux concernant les tuberculoses humaines avant tout traitement sont peu nombreux et ne concernent souvent que l'un ou l'autre paramètre de l'immunité de type retard ^{62,63,99}; les travaux sur la tuberculose pulmonaire en cours de traitement sont un peu plus nombreux, mais ne portent aussi que sur l'un ou l'autre test immunologique ^{61,62,63,99,105,116}.

Nous avons donc voulu dans le présent travail établir s'il existe une corrélation fiable entre tests cutanés et tests in vitro et en tirer les conclusions possibles tant dans le domaine de la fonction immune que dans celui de l'évaluation clinique de la maladie tuberculeuse et de son pronostic.

MATERIEL ET METHODES

Sujets : tous les patients admis dans l'unité des tuberculeux de l'Hôpital Cantonal de Genève durant les huit premiers mois de l'année 1974 ont été testés dès leur admission. N'ont été par la suite retenus pour l'étude que les patients présentant une atteinte pulmonaire (30 cas) certaine, ou une atteinte généralisée avec participation pulmonaire certaine (2 cas), la preuve bactériologique de la tuberculose devant être obligatoirement apportée, soit par examen direct, soit par culture. Aucun ne doit avoir

reçu de traitement tuberculostatique ni immunosuppresseur durant les six derniers mois. 32 patients ont donc pu être retenus. Les examens immunologiques ont été réalisés avant l'administration de toute thérapeutique, que ce soit tuberculostatiques ou corticostéroïdes.

Dans l'ensemble du collectif, on compte deux patients présentant une néoplasie associée: pour l'un, carcinome prostatique non métastatique chez un patient de 69 ans; pour l'autre, adénocarcinome gastrique métastatique chez un patient de 40 ans, avec tuberculose apparaissant au cours d'un traitement de 5-fluoro-uracil.

Tests cutanés : chaque patient est testé par trois antigènes simultanément : PPD RT 23, 2 U (si le test au PPD est négatif à 2 U après 48 h, on pratique un test à 10 U et, si nécessaire, à 100 U, sur le bras opposé), candida albicans 100 µg et streptokinase-streptodornase 10 µg. Les injections sont faites par voie intradermique sur la face palmaire de l'avant-bras, à 10 cm l'une de l'autre. Tous les tests ont été pratiqués par la même personne, utilisant des seringues à tuberculine et des aiguilles 0,50 x 16 mm. Après 48 h, on mesure le plus grand diamètre d'induration; le test est considéré comme positif si ce diamètre est supérieur à 10 mm.

Tests in vitro : le sang est prélevé avant l'administration des tests cutanés. Des cultures non stimulées, servant de contrôle, et des cultures mises en présence de phytohémagglutinine (PHA), de PPD, de candida et de streptokinase-streptodornase sont établies simultanément.

Technique du MIF-Agarose :

Séparation des leucocytes : on prend 20 ml de sang hépariné. On sépare en deux fractions égales. Dans chaque tube de 10 ml on met 1 ml de Physiogel (Laboratoire Croix-Rouge Suisse, Berne); on mélange bien. Incubation à la température de la chambre pendant 1 heure. On prélève le surnageant riche en leucocytes. On lave les leucocytes deux fois avec TC 199. Rendement : env. $20-30 \times 10^6$ cellules/10 ml de sang.

Suspension cellulaire : on suspend les cellules à la concentration de 300×10^6 / ml dans du TC 199 (solution A). On prépare un mélange fait de 0,8 ml TC 199, 0,4 ml de sérum de lapin inactivé et 0,8 ml agarose serva 1 % (solution B).

En mélangeant une part de la solution A et une part de la solution B, on obtient le mélange final. Tout ceci doit être préparé en maintenant le tout dans un bain-marie à 40°C. Le mélange final doit rester durant toute l'opération dans le bain-marie.

Utiliser une plaque réfrigérante, type KP 250 (Fryka-Kaltetechnik), en Suisse Kontron AG, Zurich.

Pendant 45 à 60 minutes, poser sur la plaque réfrigérante une plaque pour tests, 96 trous, caractéristiques suivantes : Microtestplates No 2 Falcon (fond plat). Juste avant de mettre la suspension cellulaire dans les trous, changer la plaque Falcon pour éviter qu'elle soit trop froide.

Mettre avec une micropipette un microlitre de suspension cellulaire (mélange final). Ajouter l'antigène : PPD 10 U / 10^6 cell., candida 1:1000, streptokinase 200 u.i. / 10^6 cell., streptodornase 50 u.i. / 10^6 cell.; l'antigène doit être préparé dans TC 199 et 10 % sérum de lapin inactivé. Faire trois dilutions différentes de l'antigène. Dans chaque trou de la plaque, mettre 0,1 ml du mélange que l'on vient de faire. Couvrir la plaque avec Tissue culture plates Falcon. Incuber 24 h à 37°C.

Lecture : lire au microscope avec faible grossissement. Avec un vernier, mesurer le diamètre de la diffusion cellulaire (prendre la moyenne des 12 trous de chaque ligne et comparer avec le contrôle sans antigène; toutes les valeurs sont calculées en % de migration, les contrôles étant considérés comme 100 %. Nous acceptons comme inhibition significative toutes les valeurs au-dessous de 85 %.

Culture de lymphocytes (microplaques) :

Séparation des lymphocytes : dans un tube Falcon stérile, mettre une partie de Ficoll et deux parties de sang. Appuyer délicatement l'aiguille de la seringue contre la paroi du tube et laisser couler doucement le sang. Centrifuger à 2500 tours/min. pendant 10 minutes. Récolter les lymphocytes qui sont dans l'anneau à l'interphase. Mettre les lymphocytes dans un tube Falcon avec de l'Hanks et centrifuger. Répéter deux fois le lavage.

Comptage des lymphocytes : resuspendre les cellules dans du TC 199. Mélanger bien, diluer dans une pipette adéquate et compter dans une cellule de Neubauer. Compter le nombre total de cellules dans les carrés. Multiplier par 200 (ce qui correspond à la dilution qu'on a faite dans la pipette), diviser par 4 (nombre de carrés) et multiplier par 1000 pour obtenir un résultat en million par ml.

Culture : ajuster le nombre de lymphocytes à 1×10^6 /ml en ajoutant 20 % de sérum AB. Prendre une micropipette Falcon. Mettre en premier les antigènes (0,02 ml par trou); on utilise normalement une concentration de 50 µg/ml de TC 199. Faire chaque fois une culture en présence de phytohéماغglutine (PHA M, DIFCO). Diluer la PHA avec 5 ml d'eau distillée stérile; de cette solution, prendre 0,1 ml et ajouter 4,9 ml de TC 199; pour chaque culture, utiliser 0,04 ml de cette solution. Pour PPD, ajouter 10 U / 10^6 cell.; pour candida, 1:1000; pour streptokinase, 50 u.i. / 10^6 cell et pour streptodornase, 12,5 u.i. / 10^6 cell.. Finalement, on ajoute à chaque culture 200 µl de suspension lymphocytaire, ce qui correspond à 200.000 lymphocytes par culture.

Estimation de la synthèse de DNA par incorporation de thymidine tritiée : introduire 0,1 ml de ^3H -thymidine le troisième jour de culture à 37°C. Laisser à l'étuve à 37°C pendant 4 à 24 h. On procède ensuite à l'extraction de DNA radioactif au moyen de l'appareil "Semi-automatic lymphocyte culture harvester", Skatron, Norvège. Le filtre sur lequel on recueille le DNA est mis sur des flacons à scintillation en ajoutant 10 ml de liquide de scintillation.

Expression des résultats : les résultats sont donnés par le compteur sous forme de coups par minute (cpm). Pour la PHA, les valeurs normales inférieures sont à 25 000 cpm; pour les autres antigènes utilisés, on compte l'index antigène/contrôle comme significatif s'il est égal ou supérieur à 1,5.

Immunoélectrophorèse

Les immunoélectrophorèses sont pratiquées selon la méthode Scheidegger (Scheidegger JJ : Une microméthode de l'immunoélectrophorèse, Int Arch Allergy 7 : 103 et suiv., 1955).

Les dosages d'immunoglobulines sont pratiqués par une méthode néphélométrique automatique en flux continu sur l'auto-analyser technicon.

Les valeurs normales sont les suivantes :

	hommes	adultes normaux	femmes
IgG :	1010 $\pm$ 335 mg % (2 DS)		973 $\pm$ 379 mg % (2 DS)
IgA :	228 $\pm$ 153 mg % (2 DS)		206 $\pm$ 134 mg % (2 DS)
IgM :	110 $\pm$ 90 mg % (2 DS)		141 $\pm$ 98 mg % (2 DS)

RESULTATS

Les tableaux no 1 et 2 résument les données cliniques et hématologiques concernant l'ensemble des patients.

Le tableau no 3 indique la mesure en cpm de l'incorporation de thymidine tritiée en présence de PHA.

Le tableau no 4 montre les résultats en chiffre absolu des mesures de la stimulation lymphocytaire et des déterminations de MIF en présence de chacun des antigènes testés.

Les tableaux no 5 et 6 indiquent les résultats qualitatifs (test positif ou test négatif) pour chacun des antigènes testés in vivo et in vitro, séparant les patients en deux groupes : 22 patients avec Mantoux positif, 10 patients avec Mantoux négatif.

Le tableau no 7 résume les données cliniques, hématologiques et immunologiques essentielles, de même que le type d'évolution de la maladie, pour chacun des patients.

Le tableau no 8 indique les résultats de l'immunoélectrophorèse pour chacun des patients.

Si l'on prend chacun des antigènes séparément et que l'on mesure la concordance existant entre test cutané et réactions in vitro, soit stimulation lymphocytaire et facteur inhibant la migration des macrophages (MIF) (tableau no 9), on retrouve une concordance exacte chez 72 % des patients pour le PPD (par exemple : intradermoréaction positive, stimulation lymphocytaire positive, MIF positif; ou : intradermoréaction négative, stimulation lymphocytaire négative, MIF négatif) et la candida, et chez le 81 % des patients pour streptokinase-streptodornase.

Si l'on évalue le degré de concordance de l'ensemble des 288 tests, on trouve encore 13 patients, soit 41 %, chez qui les tests sont parfaitement concordants entre eux. Par exemple :

antigène	PPD	candida	streptokinase streptodornase
intradermoréaction	+	—	—
stimulation lymphocytaire	+	—	—
M I F	+	—	—

La fréquence des tests négatifs varie en fonction de l'âge (tableau no 10). Chez les patients de moins de 60 ans (24 cas), on relève 118 tests négatifs, soit 54,6 %; si on subdivise en deux sous-groupes, on obtient : groupe de 20 à 39 ans : 57,6 %; groupe de 40 à 59 ans : 52,1 %.

Chez les patients de plus de 60 ans (8 cas), il y a 53 tests négatifs, soit 73,6 %. Il faut relever que ce dernier résultat est en grande partie conditionné par le fait que cinq des huit patients âgés de plus de 60 ans ont des Mantoux négatifs à 100 U, ont des tests cutanés pour candida et streptokinase-streptodornase et des tests in vitro tous négatifs sauf un.

Cette différence selon l'âge est significative pour le total des tests, pour PPD et candida, mais nulle pour streptokinase-streptodornase.

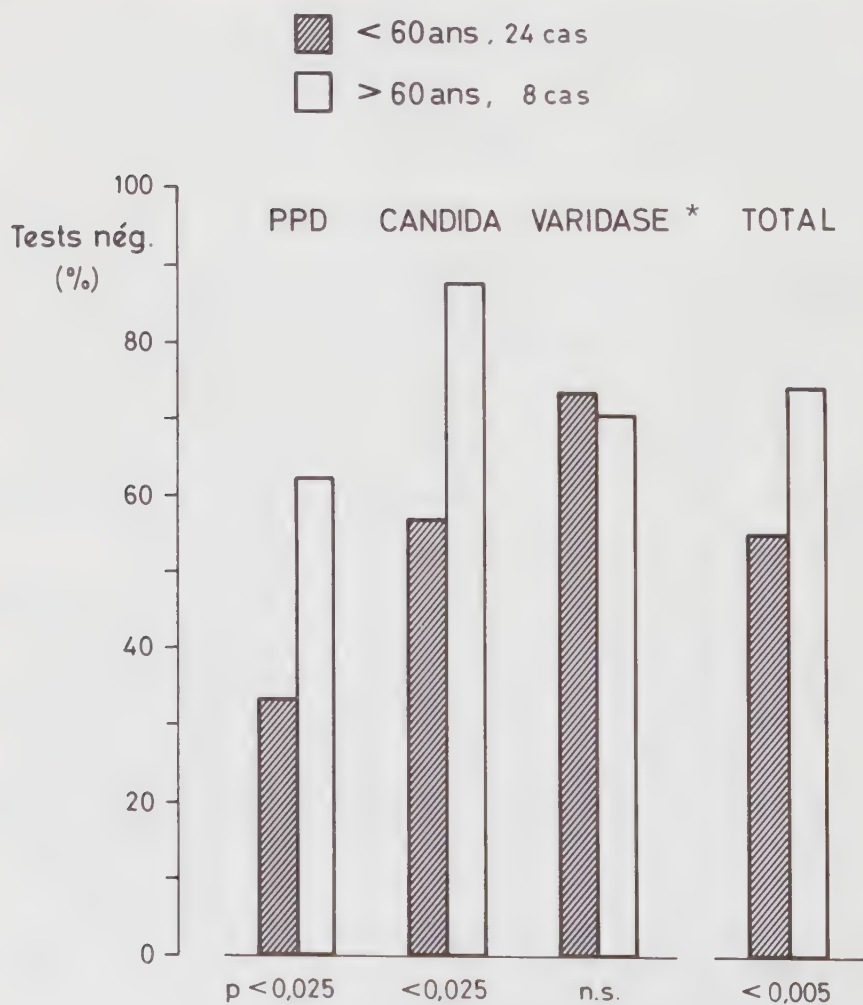
Le résultat de la réaction cutanée à la tuberculine a permis la constitution de deux groupes : 22 patients avec Mantoux positif à 2 U (19 cas) ou 10 U (3 cas), et 10 patients avec Mantoux négatif à 2 U (1 cas), 10 U (2 cas) ou 100 U (7 cas) (tableau no 11).

Dans le groupe à Mantoux positif, on observe une fréquence relativement importante de tests négatifs pour candida et streptokinase-streptodornase puisque, sur un total de 132 tests, 80 sont négatifs, soit 60,6 %.

On observe une très grande fréquence de tests négatifs dans le groupe à Mantoux négatif : sur un total de 60 tests pratiqués pour candida et streptokinase-streptodornase, 52 sont négatifs, soit 86,6 %; les seuls tests positifs sont représentés par une réponse deux fois positive - test cutané et stimulation lymphocytaire - pour candida chez

TABLEAU NO 10

Fréquence des tests NEGATIFS en fonction de l'âge.



* LEDERLE (streptokinase - streptodornase)

TABLEAU NO 11

FREQUENCE DES TESTS NEGATIFS POUR CANDIDA ET STREPTOKINASE-STREPTODORNASE EN FONCTION DE LA CUTIREACTION AU PPD

cutiréaction	nombre de patients	tests nég.	tests nég. %
P P D +	22	80/132	60,6 %
P P D -	10	52/ 60	86,6 %

$p < 0.001$

TABLEAU NO 12

FREQUENCE DES TESTS NEGATIFS
EN FONCTION DE LA REPOSE A LA PHA

P H A	nombre de patients	tests nég.	tests nég. %
P H A +	19	80/171	46.8 %
P H A -	13	91/117	77.8 %

$p < 0.0005$

une patiente de 53 ans à Mantoux négatif à 10 U (cas no 24), et par une réponse deux fois positive - test cutané et stimulation lymphocytaire - pour candida et streptokinase-streptodornase chez un patient de 47 ans à Mantoux négatif à 10 U (cas no 25).

Si dans ce groupe à Mantoux négatif on ne retient que les Mantoux négatifs à 100 U, soit 7 cas, la concordance entre tests cutanés et tests in vitro est meilleure encore puisque, sur un total de 42 tests, 41 sont négatifs, soit 97,6 %; la seule divergence est représentée par une réponse positive pour le MIF en présence de streptokinase-streptodornase, réponse à la limite inférieure de la normale, chez un patient qui présente par ailleurs une très faible réponse à la phytohémagglutinine (cas no 26).

La différence de fréquence des tests négatifs dans chacun de ces deux groupes à Mantoux positif et à Mantoux négatif est statistiquement significative ($p < 0,001$).

Si l'on mesure la fréquence des tests négatifs en fonction de la réponse à la PHA, qui est un mitogène non spécifique, on retrouve à nouveau une différence significative entre les deux groupes (tableau no 12) : les patients présentant une réponse positive à la PHA ont 46,8 % de leurs tests cutanés et in vitro qui sont négatifs, alors que les patients ayant une réponse insuffisante à la PHA ont 77,8 % de l'ensemble de leurs tests qui sont négatifs. On peut ajouter que sur les 13 patients présentant une réponse insuffisante à la PHA, 8 sont des patients à Mantoux négatif, et que les cinq autres ont une fréquence de tests négatifs qui n'est que de 46,7 %, ce qui est superposable à la fréquence observée chez les patients ayant une réponse positive à la PHA. Cette différence est significative ($p < 0,0005$).

En présence d'une lymphopénie à moins de 1000 lymphocytes par mm^3 , retrouvée chez seize patients (tableau no 13), on note une fréquence nettement plus grande de tests négatifs, en moyenne 72,7 %, soit 104 tests sur 144 tests pratiqués, alors que cette fréquence n'est que de 46,5 % dans le groupe présentant des lymphocytes en nombre normal. La différence la plus marquée est notée pour le PPD; celle pour candida

TABLEAU NO 13

NOMBRE DES TESTS NEGATIFS
EN FONCTION DE LA NUMERATION LYMPHOCYTAIRE

antigène	lymphocytes		p
	< 1000/mm ³ 16 malades	> 1000/mm ³ 16 malades	
P P D	29 (60.4 %)	10 (20.8 %)	< 0.0005
candida	37 (77.0 %)	25 (52.0 %)	< 0.025
streptokinase- streptodornase	38 (79.1 %)	32 (66.6 %)	N.S.
total des tests nég.	104 (72.2 %)	67 (46.5 %)	< 0.0005

TABLEAU NO 14

POURCENTAGE DES LYMPHOPENIES,
DES REPONSES A LA PHA ET DES TESTS NEGATIFS
DANS LES GROUPES PPD POSITIFS ET PPD NEGATIFS

	groupes		p
	PPD + 22 malades	PPD - 10 malades	
tests nég.	60.6 %	86.6 %	< 0.001
P H A -	22.7 %	80.0 %	< 0.0005
lymphopénies < 1000/mm ³	31.8 %	80.0 %	< 0.025

est moins grande tout en demeurant significative, alors que les réactions pour streptokinase-streptodornase ne sont plus significativement différentes. Le nombre total des tests négatifs est quant à lui significativement différent entre les deux groupes ($p < 0,0005$).

Si l'on applique les données des deux derniers tableaux aux groupes PPD cutané positif et PPD cutané négatif (tableau no 14), on peut voir à nouveau que les tests négatifs pour candida et streptokinase streptodornase sont nettement plus fréquents dans le groupe à Mantoux négatif, mais aussi que les réponses à la PHA y sont beaucoup plus fréquemment insuffisantes (8 cas sur 10, contre 5 cas sur 22 dans le groupe à Mantoux positif) et que les lymphopénies y sont beaucoup plus fréquentes (8 cas sur 10, contre 7 cas sur 22 dans le groupe à Mantoux positif); ces différences sont toutes deux significatives ($p < 0,0005$).

Les formes cavitaires, soit 19 cas sur 32 (tableau no 15), ont une fréquence nettement plus grande de tests négatifs, puisqu'on trouve un pourcentage de 68,4 % de tests négatifs, contre 46,2 % seulement pour les formes non-cavitaires. Cette différence est aussi significative que les précédentes ($p < 0,0005$).

Si on met en parallèle avec les formes cavitaires et non-cavitaires deux autres critères précédemment cités, soit réaction à la PHA et numération lymphocytaire (tableau no 16), on peut voir que la majorité des patients ayant une réaction insuffisante à la PHA, soit 10 cas sur 13, présentent une forme cavitaire, et que 12 patients lymphopéniques sur 16 se trouvent dans ce même groupe de tuberculoses cavitaires.

Les formes non-cavitaires comptent nettement moins de réactions insuffisantes à la PHA et nettement moins de lymphopénies.

Enfin, le dosage quantitatif des immunoglobulines (tableau no 8) ne révèle qu'une augmentation assez constante des IgG et des IgA.

TABLEAU NO 15

FREQUENCE DES TESTS NEGATIFS EN FONCTION DE LA FORME
DE TUBERCULOSE (tbc) : CAVITAIRE - NON CAVITAIRE

tbc	nombre	tests nég.	tests nég.(%)
cavitaire	19	117/171	68.4 %
non cavitaire	13	54/117	46.2 %

$p < 0.0005$

TABLEAU NO 16

RELATION ENTRE FORME DE TUBERCULOSE (tbc), PHA ET
LYMPHOPENIE

tbc	nombre	PHA nég.	% des PHA nég.	lymphopénies	% des lymphopénies
cavitaire	19	10	77 %	12	75 %
non cavitaire	13	3	23 %	4	25 %
total	32	13	100 %	16	100 %

DISCUSSION

CORRELATIONS ENTRE TESTS CUTANES ET TESTS IN VITRO

Dans le présent travail, il existe une très bonne corrélation entre tests cutanés et tests in vitro, la meilleure étant réalisée pour streptokinase-streptodornase (81 %); celles pour PPD et pour candida demeurent excellentes (72 %). Sous ce terme "corrélation" on entend une similitude de réponse entre test cutané et tests in vitro (stimulation lymphocytaire et MIF) pour la même substance testée, indépendamment des réponses aux autres substances.

Exemples :	PPD	cutané	pos.
		stimulation lymphocytaire	pos.
		MIF	pos.
	candida	cutané	nég.
		stimulation lymphocytaire	nég.
		MIF	nég.

On obtient ainsi une bonne corrélation pour PPD dans 23 cas, pour candida dans 23 cas aussi et pour streptokinase-streptodornase dans 26 cas, soit une moyenne de 75 %.

Si l'on cherche une corrélation exacte sur l'ensemble des neuf tests pratiqués chez un même patient en tenant compte des trois antigènes utilisés, on obtient cette corrélation dans 41 % des cas (13 patients sur 32).

Exemples :		cas no 10	cas no 27-32	cas no 11
PPD	cutané	pos.	nég.	pos.
	stimulation lymphocytaire	pos.	nég.	pos.
	MIF	pos.	nég.	pos.
candida	cutané	nég.	nég.	pos.
	stimulation lymphocytaire	nég.	nég.	pos.
	MIF	nég.	nég.	pos.
streptok.streptod.	cutané	pos.	nég.	nég.
	stimulation lymphocytaire	pos.	nég.	nég.
	MIF	pos.	nég.	nég.

On retrouve une discordance dans 44 % des cas (14 cas sur 32) et deux discordances dans 15 % des cas (5 cas sur 32).

Exemples :

		cas no 1	cas no 2
PPD	cutané	pos.	pos.
	stimulation lymphocytaire	pos.	pos.
	MIF	pos.	<u>neg.</u>
candida	cutané	neg.	neg.
	stimulation lymphocytaire	neg.	<u>pos.</u>
	MIF	neg.	neg.
streptok.streptod.	cutané	neg.	pos.
	stimulation lymphocytaire	<u>pos.</u>	pos.
	MIF	neg.	pos.

Si l'on établit une corrélation pour chacun des tests in vitro séparément, on obtient les résultats suivants :

concordance exacte entre intradermoréaction et stimulation lymphocytaire :

PPD	26 cas sur 32 cas
candida	24 cas sur 32 cas
streptokinase-streptodornase	28 cas sur 32 cas
	soit 78 / 96, ou <u>81,2 %</u>

concordance exacte entre intradermoréaction et M I F :

PPD	29 cas sur 32 cas
candida	27 cas sur 32 cas
streptokinase-streptodornase	30 cas sur 32 cas
	soit 86 / 96, ou <u>89,6 %</u>

Dans le groupe à PPD cutané positif (22 patients), un seul patient (no 17) présente des tests uniformément positifs, alors que, dans le groupe de patients à PPD cutané négatif, six patients sur dix présentent des tests uniformément négatifs; ces six patients ont tous un PPD cutané négatif à 100 U.

On peut donc dire que la corrélation entre tests cutanés et tests in vitro est bonne pour chacun des antigènes utilisés et que l'importance des divergences n'est pas considérable.

ANERGIE

L'anergie tuberculinique est une notion connue depuis longtemps; sa fréquence chez le patient ayant une tuberculose certaine varie considérablement à travers la littérature : 0,55 % pour Howard et coll.⁴⁶, 6,3 % pour Woodruff et Chapman¹¹², 10,7 % pour Schachter⁸⁷, mais l'interprétation de ces chiffres demeure difficile car la plupart de ces publications ne tiennent pas toujours compte de la présence de maladies associées, comme par exemple celle d'infections à mycobactéries atypiques^{74-76,87,82}, fréquentes en Amérique du Nord mais très rares en Europe; les néoplasies, plus particulièrement celles de la lignée hématologique^{23,64}, sont connues pour l'anergie qui les accompagne fréquemment, soit avant soit au cours d'une polychimiothérapie^{64,69}; la sarcoïdose²³, les maladies virales comme la rougeole⁶⁴, la rubéole⁵⁰, la mononucléose infectieuse, la fièvre jaune et la varicelle⁵⁰, et les maladies bactériennes comme la lèpre, la syphilis, la brucellose, la scarlatine, les streptococcies⁵⁰, la typhoïde^{15,69,90}, les infections à pyogènes⁴¹ sont connues pour ce même phénomène; on peut y ajouter les mycoses telles que histoplasmosse, blastomycose, coccidioïdomycose⁵⁰; toxoplasmose et schistosomiase⁵⁰ sont parfois elles aussi accompagnées d'une anergie transitoire.

L'interprétation de ces données de la littérature est tout aussi difficile si on ne tient pas compte de l'âge moyen de la population étudiée^{57,87}, les personnes âgées étant connues pour être beaucoup plus fréquemment anergiques^{25,42,45,52,93,112}; la réversibilité spontanée du Mantoux^{9,25,51,53,64,82,109,112} est une notion qui a aussi été étudiée dans ce contexte; elle semble jouer un rôle non négligeable. La race, le sexe et l'hérédité^{25,42,109} jouent aussi un rôle certain. L'administration de stéroïdes^{59,93} et de tuberculostatiques^{9,33,42,71,72} modifie aussi l'interprétation de la réaction cutanée. Une vaccination récente contre la rougeole, la fièvre jaune, la poliomyélite⁶⁹ ou la coqueluche^{78,79} peut négativer transitoirement le Mantoux. L'éthylisme même^{45,69} peut être accompagné d'une négativation de l'allergie cutanée à la tuberculine. La présence d'une tuberculose active peut s'accompagner d'un Mantoux transitoirement négatif^{23,46,52,64,105,113}.

Enfin, un élément important dans l'appréciation du Mantoux est la présence d'un agent stabilisateur dans la solution de tuberculine, procédé maintenant largement connu^{6,14,44,54,108}; en effet, des travaux

faits dès 1960 ont abouti à la mise sur pied en janvier 1972 d'une commission américaine dans le but d'émettre rapidement des recommandations sur la standardisation des solutions de tuberculine et sur l'adjonction à ces solutions d'un agent stabilisateur, afin d'éviter l'adsorption de la tuberculine aux parois des différents contenants (verre, plastique)²⁴ ; cette adsorption a été clairement démontrée par le travail de Holden⁴⁴ qui, testant 115 patients consécutifs avec trois solutions de tuberculine (PPD-PD, PPD-S, PPD-Tween 80), a trouvé respectivement 59 % et 37 % de tests négatifs avec les deux premières solutions, mais 19 % seulement de tests négatifs avec la solution contenant l'agent stabilisateur (Tween 80); ces résultats doivent donc nous faire considérer de manière critique les travaux antérieurs à ces publications.

Dans notre étude, dix patients ont un PPD cutané négatif, soit un cas négatif à 2 U (pas de test à des doses plus fortes, le patient ayant été mis rapidement sous corticostéroïdes), deux cas négatifs à 10 U (pas de test autre pour la même raison dans le premier cas; Mantoux positif à 2 U après 10 jours de traitement dans le second cas) et sept cas négatifs à 100 U. Un tel pourcentage de tests négatifs à 100 U (7 cas sur 32) sur une si petite série a soulevé immédiatement la question de l'artéfact technique : les solutions de tuberculine ont été contrôlées (date de péremption) à plusieurs reprises, parfois mêmes changées; on a recouru à une autre personne pour pratiquer quelques-uns des tests de contrôle; ces différentes vérifications n'ont pas confirmé la présence d'un défaut technique.

Les quelques travaux retrouvés dans la littérature sur l'évaluation du status immunologique de la tuberculose avant tout traitement médicamenteux mentionnent tous l'observation de quelques cas avec dissociation entre tests cutanés et tests in vitro, dans le sens d'une anergie cutanée avec persistance des réactions lymphocytaires in vitro vis-à-vis des mêmes antigènes^{21,85,114}, ce phénomène étant par ailleurs connu pour d'autres affections comme la sarcoïdose et la maladie de Hodgkin¹⁶. De nombreuses explications ont été trouvées ou suggérées, qui vont de la présence d'anticutines à celle d'une infection intercurrente - et la

mononucléose infectieuse est l'exemple de choix ⁵⁰ -, sans qu'aucune ne soit définitivement convaincante.

Les résultats obtenus dans notre groupe de patients à Mantoux négatif tendrait à prouver que cette dissociation entre tests cutanés négatifs et tests in vitro positifs n'existe pas chez les patients présentant d'emblée une tuberculose pulmonaire certaine et une réaction cutanée négative pour le PPD puisque la presque totalité de leurs tests sont négatifs. Il semblerait qu'on se trouve ici en présence de troubles globaux de la fonction lymphocytaire, à moins que la lymphopénie fréquemment associée ne puisse à elle seule expliquer ce phénomène. Pourtant, cette dernière hypothèse ne semble pas pouvoir être seule retenue dans le cadre de notre étude : si, sur 16 cas de lymphopénie, 8 ont des Mantoux négatifs et représentent un total de 69 tests négatifs sur 72 tests pratiqués, soit 96 %, les 8 autres cas de lymphopénie ont des Mantoux positifs et ne représentent qu'un total de 35 tests négatifs sur un total de 72, soit 46,8 % seulement.

Sayed ⁸⁶ a étudié 21 patients avec tuberculose active, y compris six patients avec PPD cutané négatif (mais à 5 U seulement); chez tous ces patients, le MIF a été positif en présence de PPD; la stimulation lymphocytaire n'a pas été testée; les tests évaluant l'immunité cellulaire ont été interprétés sans qu'on connaisse l'état de la maladie et ont été trouvés positifs chez les 21 patients avec tuberculose active, y compris chez les patients "anergiques"; par contre, chez les 28 patients servant de contrôle et ne présentant pas de tuberculose active ou pas d'antécédents tuberculeux, les tests d'immunité cellulaire ont été en corrélation avec l'état clinique de la tuberculose et avec la réactivité cutanée. Les lymphocytes obtenus tout au long de l'évolution de la maladie se sont comportés très différemment dans le temps : tout au début, les courbes dose-réponse, obtenues après incubation des lymphocytes en présence de PPD, correspondaient à une fixation d'antigène nettement plus marquée que celle indiquée par des courbes dose-réponse établies avec les lymphocytes du même patient quatre mois plus tard. Cette constatation semble aller dans

le sens d'une production in vitro de médiateurs de l'immunité cellulaire, plus dépendante du nombre des récepteurs de surface des cellules immuno-compétentes que du nombre absolu de ces dernières.

En 1958, Oliveira ⁷³ avait observé que des injections intradermiques massives d'antigène chez l'animal hyperergique rendaient ce dernier spécifiquement anergique lors de nouveaux tests intradermiques, ce pour une durée de trois à dix jours, et qu'il était impossible d'obtenir un transfert de l'hypersensibilité retardée avec des leucocytes provenant de ces animaux désensibilisés.

Cette hypothèse de désensibilisation transitoire ne fait que rejoindre l'observation faite par les chirurgiens avant l'ère des traitements médicamenteux ¹⁰¹ ; ils avaient en effet remarqué que l'intradermoréaction des patients opérés pour tuberculose se négativait fréquemment de manière transitoire dans la phase post-opératoire, et avaient attribué ce phénomène à la mise en circulation de quantités massives de tuberculoprotéines. Il semble maintenant qu'on se soit en fait trouvé en présence d'un trouble de la fonction lymphocytaire, comme Girard et Cuevas l'ont récemment confirmé ^{29,30}, trouble soit quantitatif (leucopénie et lymphopénie ^{2,8,10,80}) soit qualitatif (diminution de la fonction phagocytaire, réponse diminuée à la phytohémostagglutinine, capacité réduite de former des rosettes naturelles avec les érythrocytes de mouton ^{2,10,29,30,34}), troubles imputables aux substances utilisées pour induire et maintenir la narcose; ces dysfonctions lymphocytaires, d'origine probablement métabolique, sont assez rapidement réversibles, amenant à une normalisation de la réactivité immunologique en l'espace de quelques jours. Il n'est pas exclu que le stress opératoire à lui seul joue un rôle prépondérant dans cette dépression immunitaire transitoire ⁸⁰.

Schlossman ⁸⁸ a démontré qu'une seule injection d'une dose importante d'antigène négative la réaction cutanée, mais aussi que les lymphocytes obtenus d'un exsudat péritonéal inflammatoire ne répondent que peu ou pas du tout aux essais d'incorporation de thymidine tritiée en présence de l'antigène spécifique; chez ces mêmes sujets, les lympho-

cytes ganglionnaires présentent une incorporation normale de thymidine en présence de l'antigène et se comportent comme des cellules d'animal non désensibilisé. La rétention de lymphocytes immunocompétents dans les tissus ganglionnaires et la déplétion de lymphocytes périphériques en mesure de réagir sur les lieux d'une inflammation ou dans la peau peut ainsi expliquer ce phénomène de compartimentalisation des lymphocytes. Toutefois, cette hypothèse de compartimentalisation, bien que séduisante, ne devrait pas jouer un rôle prépondérant car l'expérience a montré que quelques cellules immunocompétentes suffisent pour évoquer la réaction immunitaire recherchée soit *in vitro*, soit *in vivo*.

On ne peut non plus exclure définitivement la présence d'un trouble fonctionnel plus fin. En effet, Rocklin⁸³ a étudié onze patients présentant diverses maladies associées à une diminution de l'hypersensibilité retardée; ils présentaient des tests cutanés négatifs et des déterminations de MIF négatives en présence de PPD, de candida et de streptokinase-streptodornase; pourtant, les lymphocytes de ces patients ont répondu de manière répétitive aux mêmes antigènes par une incorporation accrue de thymidine tritiée. David²⁷ mentionne aussi la situation où l'on observe en présence d'antigène une stimulation lymphocytaire marquée ou une production notoire de MIF, mais pas les deux simultanément.

Ces observations suggèrent fortement la présence d'une défaillance isolée d'une des fonctions lymphocytaires et pourraient très bien expliquer une partie des tests négatifs de notre étude; toutefois, la preuve d'un déficit isolé de la fonction lymphocytaire est difficile à apporter dans l'état actuel de nos connaissances et de nos moyens d'investigation en laboratoire, et cette hypothèse de déficit isolé n'a pas encore reçu de preuve indubitable.

Enfin, l'étude faite par Thomas⁹⁹ a montré qu'en cas de tuberculose, l'index mitotique en présence de phytohémagglutinine est nettement abaissé et que, même lorsque l'on cultive les lymphocytes de patients tuberculeux dans un plasma de sujet sain, cet index demeure bas, suggérant une immunocompétence diminuée.

Devant un tel éventail d'hypothèses pathogéniques, mais aussi devant la fragilité des moyens actuellement à disposition pour les étayer ou les contester, d'autres mécanismes expliquant l'anergie cutanée et la dissociation entre tests *in vivo* et tests *in vitro* trouvent une faveur grandissante et viennent s'ajouter à tous ceux déjà mentionnés ci-dessus.

La saturation des sites récepteurs des lymphocytes par des facteurs bloquants sériques est une hypothèse assez fréquemment proposée; elle explique bien la proposition de Sayed⁸⁶ évoquée plus haut. L'absence de "skin reactive factor"²¹, mais plus encore l'importance du rôle des lymphokines²¹ prennent une place grandissante. La possibilité de troubles vasculaires²¹ empêchant la genèse d'une réponse exsudative normale entre aussi en ligne de compte, de même que des modifications de la coagulation¹⁸; cette dernière hypothèse est suggérée par la suppression de la réponse cutanée chez le singe après l'administration d'héparine, sans modification des tests *in vitro*.

Glasgow et coll.³¹ ont suggéré récemment la présence d'une fraction peptidique immunosuppressive dans le sérum de patients cancéreux pour expliquer l'anergie fréquemment associée à cette pathologie. Il n'est pas exclu qu'on puisse évoquer un mécanisme analogue dans d'autres cas d'anergie, comme par exemple dans la tuberculose active⁵⁰.

L'hypothèse la plus séduisante demeure toutefois celle de la formation de complexes immuns en présence d'un excès d'antigènes, processus amenant à un état de tolérance immunologique¹⁰⁰, avec état spécifique de non-réponse à l'antigène.

En outre, il est probable que l'étude des sous-populations lymphocytaires, "supressor T-cells" et "helper T-cells" apportera une explication plus précise à ce phénomène de dissociation entre tests *in vivo* et tests *in vitro*⁵⁰.

MANTOUX NEGATIFS

La notion de négativité ou de négativation du Mantoux avec l'âge, parfois contestée¹⁰⁴, date de nombreuses années déjà^{25,42,43,45,49,93,112}, sans qu'il soit toujours possible de connaître le contexte

de cette observation (présence ou non d'une tuberculose floride, d'une néoplasie, d'une malnutrition ou de tout autre facteur pouvant négativer le Mantoux, cf plus haut). Dans notre série, il existe une différence nette entre les deux groupes constitués : l'âge moyen des patients à Mantoux positif est de 43,4 ans et celui des patients à Mantoux négatif à 100 U est de 68,3 ans, alors que l'âge moyen de tous les patients est de 48,8 ans. On compte en outre deux cas de néoplasie (non hématologique), deux cas de tuberculose généralisée et huit cas d'éthylisme; mais, dans l'ensemble, notre groupe de patients n'est pas considérablement différent de la population hospitalière générale, voire même de la population extra-hospitalière, du moins quant à ces critères, ce qui rend d'autant plus significative cette différence.

Si on met en corrélation Mantoux et réactivité aux autres tests pratiqués, on remarque que chez les patients à Mantoux positif 60,6 % des tests sont négatifs, contre 98,4 % chez les patients négatifs à 100 U PPD. En associant Mantoux négatif et réaction insuffisante à la PHA, on observe que six des sept patients à Mantoux négatif à 100 U ont une réaction insuffisante à la PHA, alors que seuls 5 des 22 patients à Mantoux positif ont une réaction insuffisante à la PHA.

Waxman et Lockshin¹⁰⁵, à partir d'un cas de tuberculose miliaire chez un patient anergique de 32 ans, ont fait une série de tests cutanés et in vitro chez 31 patients présentant une tuberculose active; 24 patients ont une intradermoréaction positive à 5 U PPD, 7 patients sont négatifs à 5 U PPD; chez les premiers, on retrouve une réponse positive in vitro pour PPD et PHA, les seconds n'étant testés que pour le PPD in vitro et étant trouvés aussi positifs; la corrélation est donc excellente pour les Mantoux positifs mais malheureusement moins bien interprétable pour les Mantoux négatifs, vu l'absence de test à la PHA; on remarquera toutefois que les patients à Mantoux négatif ont une réponse in vitro positive pour le PPD, au contraire de nos résultats. Cette divergence est certainement à mettre sur le compte des critères de sélection, notre étude ne retenant que les patients à Mantoux négatif à 100 U PPD, et non pas à 5 U PPD. Miller et Jones⁶⁸ établissent eux aussi une corrélation entre le degré de sensibilité cutanée et le degré de transformation lymphocytaire, mais chez des sujets en bonne santé.

Si l'âge avancé est un facteur majeur pour expliquer la négativité d'un Mantoux, c'est aussi un élément essentiel dans l'évaluation plus globale de l'immunité cellulaire au moyen d'une série de tests telle que celle que nous avons utilisée. Roberts-Thomson⁸¹ fait une étude globale de la réponse immunitaire de type retard dans deux groupes d'âge : personnes de moins de 25 ans et personnes de plus de 60 ans, en bonne santé; les tests pour candida, antigène ourlien, trichophyton, PPD 1:1000, streptokinase 10 U, streptodornase 2,5 U, PHA et immunisation par flagelline révèlent une dépression nette de la réponse immunitaire de type retard chez les personnes âgées; ces résultats confirment ceux de Heine⁴⁰, Lewi⁵⁸ et Hallgren³⁶. Pour attester de la véracité de cette observation, Miller et Jones⁶⁸ proposent une étude longitudinale de la sensibilité cutanée, ce qui permettrait d'éliminer tous les cas de réversibilité spontanée de la réaction^{25,51,53,64} et de tenir compte du déclin progressif de l'hypersensibilité cutanée avec l'âge^{42,45,93,112}. C'est dans ce même but qu'Affronti et coll.¹ proposent une réaction antigène-anticorps en fluorescence ("soluble antigen fluorescent antibody test", SAFA) pour le séro-diagnostic de la tuberculose, réaction qui permettrait théoriquement de déterminer l'étendue de l'atteinte tuberculeuse, son importance et l'efficacité du traitement.

Weksler¹⁰⁶ a fait une étude chez 48 personnes en bonne santé, dont 25 sont âgées de 25 à 40 ans et 23 sont âgées de 75 à 96 ans. Il trouve lui aussi une nette diminution de la réponse à la PHA chez les personnes âgées. Thomas⁹⁹ a lui aussi montré une nette diminution de la réponse à la PHA, cette fois en présence de tuberculose.

Les données que nous avons recueillies sont par ailleurs assez éloquentes : chez les personnes de moins de 60 ans (24 cas, tableau no 10), 54,6 % de l'ensemble des tests pratiqués sont négatifs, alors que 73,6 % des tests pratiqués chez les patients de plus de 60 ans sont négatifs. Chez les 19 patients présentant une réponse positive à la PHA, 46,8 % des autres tests pratiqués sont négatifs, alors que 77,8 % des tests sont négatifs chez les patients ayant une réponse insuffisante à la PHA (tableau no 12).

Notre travail est le premier qui mette en évidence des altérations aussi importantes de l'immunité cellulaire dans le cadre de la maladie tuberculeuse, traduisant bien l'importance de l'atteinte fonctionnelle de l'hypersensibilité retardée et de l'immunité cellulaire.

TUBERCULOSES CAVITAIRES

Une donnée nouvelle ressort des résultats que nous avons obtenus. En effet, il se révèle que les patients présentant une tuberculose caverneuse, forme qui a été longtemps considérée comme manifestation hyperergique^{20,46}, ont 68,4 % de l'ensemble de leurs tests qui sont négatifs, alors que les patients avec tuberculose non-caverneuse n'ont que 46,2 % de leurs tests qui sont négatifs (tableau no 15). En outre, les formes caverneuses (19 cas) présentent dans 10 cas une réponse insuffisante à la PHA, soit 77 % de l'ensemble des réponses insuffisantes à la PHA, et dans 12 cas une lymphopénie, soit 75 % des cas de lymphopénie. L'âge a un rôle qui semble encore mal défini dans cette altération fonctionnelle car les formes caverneuses se rencontrent chez les patients plus jeunes (en moyenne 45,5 ans), alors que les formes non caverneuses se rencontrent chez les patients plus âgés (en moyenne 53,8 ans); l'âge moyen de l'ensemble des cas est de $48,8 \pm 1,5$ ans. Il semble donc qu'on se trouve ici en présence d'une altération plus ou moins spécifique, liée aux formes caverneuses, indépendante de l'âge et fréquemment associée à une lymphopénie.

L'éthylisme aurait pu être un facteur aggravant, de même que la présence d'une anémie. En fait, sur huit cas d'éthylisme certain, quatre patients ont une tuberculose caverneuse; en outre, ces huit patients ont 61,1 % de l'ensemble de leurs tests qui sont négatifs, contre 58,8 % chez les patients réputés non-éthyliques. Par contre, sur dix cas d'anémie (hématocrite inférieur à 39 % pour les hommes et à 37 % pour les femmes), on dénombre huit patients avec tuberculose caverneuse; on ne peut tirer de conclusion définitive de cette dernière association, pas plus que Glasser³² n'a pu le faire de manière formelle dans sa revue des anomalies hématologiques associées à la tuberculose. Dans notre série,

les patients anémiques ont 65,6 % de l'ensemble de leurs tests qui sont négatifs, contre 54,5 % pour les 21 patients sans anémie. Il est probable que l'anémie soit l'expression de l'infection chronique ^{7,19,38,110}, mais cela n'explique pas la plus grande fréquence de cette anomalie dans les formes cavitaires. Une étude rétrospective que nous avons faite à propos de 348 cas de tuberculose pulmonaire certaine nous a permis de relever une fréquence relativement grande d'anémies dans le cadre de la tuberculose puisqu'on compte 35,5 % de cas avec anémie, anomalie qui se corrige presque toujours en cours de traitement. En fait, seule une étude prospective permettrait d'évaluer la signification réelle de cette anémie associée aux modifications de l'immunité cellulaire, déjà décrite dans les malnutritions récemment ^{96,97}, mais pas encore dans la tuberculose.

LYMPHOPENIE

La numération lymphocytaire systématique a mis en évidence dans notre étude un nombre important de lymphopénies (moins de 1000 lymphocytes/mm³). Si la lymphopénie relative ou absolue, à laquelle s'ajoute une diminution du nombre des lymphocytes T - la lymphopénie porte presque toujours sur les cellules T -, est un phénomène bien connu dans le cadre du vieillissement de l'individu en bonne santé, admis par beaucoup mais contesté par d'autres ^{3,4,13,22,98,106,115}, la lymphopénie n'est pas connue pour être fréquente dans la tuberculose; on la décrit dans les formes miliaires, et on la considère souvent comme sans signification particulière ^{7,19,38,110}. Si notre série est trop petite pour apprécier statistiquement la fréquence des lymphopénies dans la tuberculose - on compte ici 16 cas de lymphopénies sur 32 cas étudiés -, une étude rétrospective (cf ci-dessus) nous a permis de retrouver 37 % de cas de lymphopénies parmi les 348 cas étudiés, pourcentage qui se réduit à 8,6 % après un mois ou plus de traitement. Nous pensons donc que la lymphopénie joue un rôle certain dans l'évaluation immunologique de la tuberculose et nous en voulons pour preuve que les patients lymphopéniques ont 72,7 % de l'ensemble de leurs tests qui sont négatifs, contre 46,5 % seulement chez les

patients ayant une numération lymphocytaire normale (tableau no 13). Si on met en corrélation numération lymphocytaire et réaction à la PHA (en coups par minute, cpm), on remarque que les patients avec numération lymphocytaire normale ont une réaction à la PHA qui se chiffre à 51.571 ± 5.015 cpm, alors que les patients lymphopéniques ont une réaction à la PHA qui se chiffre à 19.836 ± 4.281 cpm ($p < 0,005$); pour comparaison, mentionnons que l'ensemble des réactions positives à la PHA compte une moyenne de 52.589 ± 3.548 cpm, contre 11.025 ± 2.337 cpm pour les réactions insuffisantes en présence de PHA ($p < 0,0005$).

Ici encore, seule une étude prospective comportant des tests immunologiques complets répétés à intervalles réguliers en cours de traitement pourrait nous faire apprécier l'importance et la signification de ces altérations, en incluant une étude systématique des sous-populations lymphocytaires, cellules T et cellules B. En effet, puisque la cellule T est un facteur essentiel de la réponse immunitaire^{20,67} et qu'on a pu établir une bonne corrélation entre la diminution des lymphocytes T et la diminution de la réaction à la PHA chez le vieillard^{22,58,98}, il serait important de mettre en évidence une corrélation analogue dans les lymphopénies de la tuberculose, indépendamment de l'âge; on obtiendrait ainsi une preuve supplémentaire du lien étroit qui existe entre tuberculose et système immunitaire, et on apporterait certainement des explications plus complètes sur la physiologie de ce système.

LEUCOCYTOSE

Nous avons tenté de mettre en corrélation la leucocytose et le comportement immunologique. Nous avons ainsi pu mettre en évidence une différence très nette entre deux groupes : 24 patients avec numération leucocytaire comprise entre 3910 et 10000/mm³ ont 51,5 % de leurs tests qui sont négatifs, alors que 7 patients avec leucocytose marquée (10000 - 15000/mm³) ont 80,9 % de l'ensemble de leurs tests qui sont négatifs. En outre, parmi ces 7 patients, un a un Mantoux négatif à 10 U et 3 ont un Mantoux négatif à 100 U; 6 patients ont une lymphopénie, 6 ont une réponse insuffisante à la PHA, 6 ont une forme cavitaire. Enfin, leur âge moyen est 41,3 ans. Un seul patient est considéré comme éthylique, aucun n'a une atteinte généralisée ni une néoplasie associée ni une in-

fection; dans un cas, l'évolution se fait vers la mort.

Howard et coll.⁴⁶, évaluant rétrospectivement les cas de tuberculose admis dans leur service, ont retrouvé 6 patients ayant d'emblée un Mantoux négatif à l'entrée. De ces 6 patients, 4 meurent dans les premiers jours suivant leur admission et 2 guérissent, présentant même un Mantoux devenu positif en cours de traitement. Pour ces 6 patients, on possède une numération leucocytaire et un pourcentage de polymorphonucléaires; ces chiffres laissent apparaître une leucocytose élevée, toujours supérieure à $10000/\text{mm}^3$, et des lymphocytes en nombre abaissé chez tous les patients. Bien que Howard n'attribue pas d'importance particulière à la leucocytose de ses patients, nous pensons qu'il s'agit là d'un indice supplémentaire de la gravité de l'atteinte tuberculeuse et de la déficience immunitaire sous-jacente, même si le pronostic vital n'est que rarement en jeu - sur ce point, les patients de Howard sont difficilement évaluables, la plupart ayant été pris en charge avant l'avènement de la chimiothérapie -.

IMMUNOGLOBULINES

Il n'existe dans la littérature que très peu d'évaluations immunoélectrophorétiques en cas de tuberculose. Le travail de Faulkner²⁶ met en évidence une augmentation assez marquée des IgG et des IgA, variation dépendant de la race. Dans notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'anomalie très significative; les IgG et les IgA sont toutes deux assez constamment augmentées, les premières un peu plus fréquemment que les secondes (tableau no 8). Malgré l'intérêt que porte Buckley¹¹ à l'utilité diagnostique et aux implications pathogéniques de ces modifications sériques en relation avec l'histoire naturelle de la maladie, nos résultats ne permettent pas de tirer de conclusion évidente; même si les IgG et les IgA sont souvent augmentées, il semble n'y avoir aucune altération nettement significative de l'immunité humorale et le pronostic ne paraît pas modifié.

PRONOSTIC

Vu le relatif petit nombre de patients présentant un Mantoux négatif à 100 U, il n'est probablement pas possible de tirer une leçon définitive des quatre décès qui ont été enregistrés dans ce groupe de sept patients (dont aucun ne présente de néoplasie), alors qu'un seul des vingt-deux patients à Mantoux positif est décédé, porteur d'un adénocarcinome gastrique métastatique.

Voici brièvement l'histoire de quelques cas les plus illustratifs :

Cas no 20 : Mr Ch.Ug., 40 ans : ce patient, ayant subi trois ans plus tôt une gastrectomie pour adénocarcinome gastrique, développe durant les mois précédant l'admission actuelle une importante diminution de l'état général sous traitement de 5-fluoro-uracil. Le patient est hospitalisé en raison d'une toux persistante, d'expectorations abondantes, de lésions pulmonaires multicavitaires du lobe supérieur gauche, avec présence de BK dans les expectorations. Il pèse 42 kg et mesure 164 cm. L'auscultation pulmonaire est normale. Le Mantoux est positif à 10 U PPD. Laboratoire : hémocrite 32 %, leucocytes $5640/\text{mm}^3$ dont 22 % de lymphocytes, VS 80/104, azote uréique 141 mg/l, protéines 62 g/l. Expectorations : présence de BK à l'examen direct et en culture.

Radiologie : infiltrat parenchymateux pulmonaire sous forme d'opacités nodo-trabéculaires avec zones hyperclaires dans le champ moyen gauche; le poumon droit est sans lésion.

Evolution : malgré un traitement de streptomycine, éthambutol, INH et 5-FU, dégradation progressive de l'état général. Le patient décède 52 jours après son admission. L'autopsie a confirmé la présence de métastases abdominales et d'une tuberculose multicavitaire du lobe supérieur du poumon gauche.

Cas no 27 : Mme Pa.Fa., 74 ans : cette femme est hospitalisée en raison d'une nette diminution de l'état général avec anorexie, asthénie, amaigrissement, d'un état fébrile d'apparition récente. Lithiase vésiculaire et état dépressif connus de longue date. L'examen clinique révèle des

adénopathies latéro-cervicales et sus-claviculaires bilatérales; l'auscultation pulmonaire est normale. Le foie dépasse le rebord costal de 3 cm et est discrètement douloureux à la palpation. Le Mantoux est négatif à 100 U PPD.

Laboratoire : hémocrite 46 %, hémoglobine 13,5 g %, leucocytes $4640/\text{mm}^3$ dont 7 % de lymphocytes, VS 35/54. Na 122 mEq/l, K 4,3 mEq/l, Cl 88 mEq/l, CO_2 21,8 mEq/l. Bilirubine totale 8,2 mg/l, phosphatase alcaline 70 U/l, SGOT 17 U/l, SGPT 12 U/l, taux de prothrombine 70 %. Protéines 67 g/l.

Radiologie : présence d'une trame micronodulaire diffuse bilatérale, faisant évoquer le diagnostic de tuberculose miliaire.

Evolution : l'apparition d'une somnolence, la présence dans le liquide céphalorachidien de 333 leucocytes dont 88 % de polymorphonucléaires (en outre : glucose 0,30 g/l pour une glycémie simultanée à 1,09 g/l, chlorures 102,9 mmol/l, protéines 0,95 g/l), l'hyponatrémie, les tests hépatiques et le cliché de thorax font évoquer le diagnostic de tuberculose généralisée. La ponction-biopsie du foie confirme la présence de nombreux granulomes, avec mise en évidence de BK. Malgré le traitement d'INH, rifampicine, éthambutol et corticostéroïdes, péjoration lente de l'état général et décès 43 jours après l'admission. L'autopsie confirme la présence d'une tuberculose généralisée, en voie de guérison (poumons, foie, rate, cerveau).

Cas no 28 : Mme Al.Ma., 86 ans : cette femme est hospitalisée en raison d'un amaigrissement important avec expectorations jaunâtres. Cliniquement, présence d'une cachexie (144 cm, 33 kg) et suspicion de foyer de bronchopneumonie de la base pulmonaire droite. Mantoux négatif à 100 U PPD.

Laboratoire : hémocrite 32,5 %, hémoglobine 10 g %, leucocytes $6540/\text{mm}^3$ dont 3,5 % de lymphocytes, VS 25/55. Azote uréique 192 mg/l, glycémie 1,18 g/l, protéines 54 g/l. Expectorations : présence de BK à l'examen direct et en culture.

Radiologie : infiltration diffuse de la plage pulmonaire droite, excavée à son sommet.

Evolution : sous traitement d'INH et rifampicine, amélioration lente de l'état général. Décès 21 jours après l'admission, dans un tableau d'insuffisance cardiaque aigue.

Cas no 30 : Mr J.P.Ni., 37 ans : sommelier, très négligent, ce patient se présente à la polyclinique de médecine après sept mois de toux accompagnée d'asthénie, d'anorexie et d'amaigrissement, compliqués récemment d'ictère. L'examen clinique met en évidence une atteinte marquée de l'état général, des stigmates d'éthylisme, des râles crépitants sur les deux champs pulmonaires. Poids 51 kg, taille 174 cm. Mantoux négatif à 100 U PPD. Laboratoire : hémocrite 40 %, hémoglobine 12,6 g %, leucocytes 11640/mm³ dont 7,5 % de lymphocytes, VS 40/70. Azote uréique 35 mg/l, glycémie 0,98 g/l, protéines 73 g/l. Bilirubine totale 32,5 mg/l, bilirubine conjuguée 22,2 mg/l, phosphatase alcaline 142 U/l, SGOT 40 U/l, SGPT 14 U/l, taux de prothrombine 40 %. Expectations : présence de BK à l'examen direct et en culture.

Radiologie : opacités excavées de tout le lobe supérieur du poumon droit; opacités moyennes gauches.

Evolution : péjoration lente de l'état général sous traitement d'INH, rifampicine et streptomycine; persistance de tests cutanés négatifs (PPD 2 U, candida, streptokinase-streptodornase) après 4 semaines de traitement; décès 14 semaines après l'admission, sur rupture de varices oesophagiennes.

Cas no 26 : Mr Lo.Ch., 79 ans : ce patient, gros fumeur, est hospitalisé en raison d'un amaigrissement de 20 kg durant les six derniers mois, accompagné d'une toux non productive. Cliniquement, le patient est en état général médiocre et est fébrile à 38,3°; on note quelques râles bronchiques sur les deux plages pulmonaires. Poids 50 kg, taille 163 cm. Mantoux négatif à 100 U PPD.

Laboratoire : hémocrite 37 %, hémoglobine 10,6 g %, leucocytes 5960/mm³ dont 13 % de lymphocytes, VS 27/52. Azote uréique 95 mg/l, glycémie 1,01 g/l, protéines 60 g/l. Expectations : présence de BK à l'examen direct et en culture.

Radiologie : foyers disséminés flous des lobes moyen et supérieur droits et du lobe supérieur gauche; petites excavations au sommet gauche.

Evolution : amélioration rapide de l'état général sous traitement d'INH, éthambutoïl et rifampicine. Le Mantoux devient positif à 10 U après trois semaines de traitement. Le patient quitte le service quatre mois après son admission, en excellent état général.

Cas no 29 : Mr Lu.Me., 53 ans : ce patient est hospitalisé en raison d'un amaigrissement avec dyspnée, toux productive et état subfébrile. Il est en mauvais état général, fébrile à $39,5^{\circ}$, dyspnéique; il présente une submatité du sommet pulmonaire gauche avec diminution du murmure vésiculaire et souffle tubaire. Poids 46 kg, taille 185 cm. Mantoux négatif à 100 U PPD.

Laboratoire : hémocrite 32 %, hémoglobine 10,5 g %, leucocytes $10400/\text{mm}^3$ dont 7 % de lymphocytes, VS 66/101. Azote uréique 115 mg/l, glycémie 1,17 g/l, protéines 54 g/l. Expectorations : présence de BK à l'examen direct et en culture.

Radiologie : opacités floues des 2/3 supérieurs de la plage pulmonaire gauche, avec nombreuses cavités; lésions floues disséminées sur toute la plage droite, avec caverne sous-claviculaire droite.

Evolution : sous traitement de streptomycine, INH et éthambutol, amélioration progressive de l'état général. Le Mantoux devient positif à 10 U PPD après six semaines de traitement. Le patient quitte le service après neuf semaines de traitement, en bon état général.

L'âge moyen des patients décédés est de 70,5 ans, tous présentent une lymphopénie et une réponse insuffisante à la PHA, trois ont une tuberculose caverneuse, un patient a une atteinte généralisée.

Grieco ³⁵, dans un travail sur 28 cas de tuberculose généralisée, mentionne que 10 patients sont décédés, le plus souvent faute d'avoir posé le diagnostic exact dès l'admission; 7 patients sur 8 patients testés ont une intradermoréaction négative pour le PPD (dose non mentionnée), 7 sur 8 ont une intradermoréaction négative soit à candida, soit à trichophyton, soit à l'antigène ourlien; 7 sur 10 sont anémiques; 1 sur 10 a une numération leucocytaire supérieure à $10000/\text{mm}^3$, 3 sur 10 ont des leucocytes en dessous de $5000/\text{mm}^3$; 2 sur 10 ont reçu un traitement adéquat mais tardif, les autres n'ayant pas été traités; l'âge moyen de ces 10 patients décédés est de 69,5 ans, alors que l'âge moyen de l'ensemble des cas est de 46,4 ans.

Ces données nous permettent donc de dire qu'en présence d'une intradermoréaction négative pour le PPD, d'une lymphopénie, d'une réponse insuffisante à la PHA, d'une tuberculose cavitaire chez une personne âgée, avec atteinte tuberculeuse généralisée éventuelle, le pronostic doit demeurer très réservé.

On peut noter en outre, hors du contexte de tuberculose active certaine, que l'étude de Horwitz ⁴⁵ a prouvé, lors d'une catamnèse de 12 ans portant sur 626.260 personnes âgées de 15 à 44 ans, suivies au Danemark, que les personnes ayant des lésions pulmonaires radiologiquement suspectes de tuberculose ancienne présentent un nombre de décès nettement plus grand, malgré leur âge encore jeune.

Roberts-Thomson ⁸¹ a par ailleurs démontré que la mortalité des personnes très âgées (plus de 80 ans) considérées comme étant en bonne santé et présentant une immunité diminuée, a été significativement plus élevée que celle d'un groupe comparable au point de vue âge et état clinique mais ne présentant pas d'hyporéactivité immunologique.

CONCLUSIONS

Dans ce travail, nous avons pu établir qu'il existe chez le patient tuberculeux une corrélation fiable entre tests cutanés et tests in vitro. La mise en évidence d'un groupe de 7 patients à Mantoux négatif à 100 U PPD nous a permis de révéler chez eux une atteinte très marquée de l'hypersensibilité de type retard et des fonctions lymphocytaires puisque le 98 % de l'ensemble de leurs tests sont négatifs. De plus, pour l'ensemble des 32 patients, il semble exister une relation étroite entre la gravité de la maladie et les tests évaluant l'immunité cellulaire ; la présence d'une lymphopénie, d'un âge supérieur à 60 ans, d'une réaction insuffisante à la PHA, de tests cutanés globalement négatifs ou d'une tuberculose cavitaire sont autant d'éléments défavorables quant au pronostic (tableau no 17).

Si le pronostic vital des patients à Mantoux négatif à 100 U PPD paraît d'emblée réservé, il est toutefois à noter que deux parmi les trois patients qui survivent voient se positiver leur intradermoréaction pour le

TABLEAU NO 17RESUME DES DONNES DE CE TRAVAIL

1. bonne CONCORDANCE entre tests CUTANES et tests IN VITRO
2. fréquence des tests NEGATIFS plus élevée chez le sujet AGE
3. PHA : réponse INSUFFISANTE chez 16 sur 32 malades
4. LYMPHOPENIE ($< 1000/\text{mm}^3$) : se retrouve chez 16 sur 32 malades
5. IMMUNOGLOBULINES : augmentation fréquente des IgG et des IgA
6. pourcentage élevé de tests NEGATIFS si :
 - . PPD cutané NEGATIF
 - . LYMPHOPENIE
 - . réponse INSUFFISANTE à la PHA
 - . tuberculose CAVITAIRE
7. ANEMIE et LEUCOCYTOSE ELEVE fréquemment associées, laissant suspecter une relation étroite avec le système immunitaire

PPD, l'un après trois semaines, l'autre après six semaines de traitement, confirmant l'observation de Howard⁴⁶ et de Grieco³². Smith et Reichman⁹³ ont par ailleurs observé que, sur 7 patients avec PPD cutané négatif à 5 U, 6 deviennent positifs 19 à 90 jours après qu'on ait observé une réponse positive en stimulation lymphocytaire pour PPD et PHA, donnant ainsi à ces tests une valeur pronostique certaine.

La relation entre forme cavitaire et altération de l'immunité cellulaire semble établie, sans pour autant que sa signification soit claire; alors qu'on a longtemps pensé que la tuberculose cavitaire était une forme hyperergique^{20,46}, nos résultats inclinent plutôt à penser qu'il s'agit là de l'expression d'une déficience immunitaire. En outre, il existe certainement un lien entre la présence d'une leucocytose élevée et l'atteinte de la fonction lymphocytaire prise dans son ensemble.

Le dosage des immunoglobulines ne révèle pas d'anomalie notable, confirmant simplement la présence d'une augmentation assez constante des IgG et des IgA.

Pour apprécier mieux encore l'importance des altérations immunologiques dans le cadre de la tuberculose, il faudrait maintenant entreprendre une étude longitudinale de la maladie, avec évaluation de la fonction immunitaire non seulement au moment du diagnostic et avant tout traitement, mais tout au long du traitement, à intervalles réguliers. Il ne faut toutefois pas se leurrer, une entreprise de ce genre sera difficile à mener à terme, tant à cause de la fréquente indiscipline des patients tuberculeux qu'à cause des interactions de certains médicaments (rifampicine, corticostéroïdes) sur l'immunité cellulaire^{33,71,72}. De plus, il serait nécessaire de recourir à un groupe contrôle, plus particulièrement en ce qui concerne les personnes âgées¹⁰⁶, afin de faire le partage entre altérations dues à la maladie tuberculeuse et celles dues à l'évolution naturelle de l'immunité cellulaire avec le temps. En outre, il faudrait certainement ajouter à l'éventail des tests déjà utilisés le test cutané au dinitrochlorobenzène (DNCB)^{12,37,104,107}, allergène puissant qui a le mérite de n'avoir jamais pu être rencontré par les sujets examinés

et dont les avantages diagnostiques viennent d'être confirmés par Malaviya ^{61,63}, tout particulièrement dans le domaine de la tuberculose. Enfin, une compréhension de plus en plus claire du rôle des sous-populations lymphocytaires, cellules T et cellules B, permettre certainement de mieux définir le comportement du système immunitaire et l'importance des "suppressor T-cells" et "helper T-cells" ^{28,50} dans la maladie tuberculeuse.

La question de la relation existant entre hypersensibilité à la tuberculine et immunité cellulaire dans la tuberculose est en discussion depuis les premières expériences de Koch il y a 100 ans ¹¹⁴. C'est probablement à cause de la complexité des composants intracellulaires et des réactions cellulaires que l'on peut être amené à donner des interprétations variables sur les rapports liant l'hypersensibilité cutanée et l'immunité cellulaire ^{55,84}. Notre travail a voulu être une approche de ce problème complexe; il nous aura ainsi permis de mettre en évidence l'importance des défauts immunitaires dans la maladie tuberculeuse, d'en apprécier le retentissement sur l'évolution de la maladie en en révélant quelques aspects peu connus, voire nouveaux, et de mettre au jour de nouvelles interrogations; pourra-t-on y répondre dans les prochaines années ?

Avec mes plus sincères remerciements au Dr JP Girard et au Prof A Cruchaud pour le travail de laboratoire fourni tout au long de cette étude et pour la fidélité de leurs conseils, de même qu'au Dr JJ Farquet et au Dr E Arnold.

Table no 1 : renseignements cliniques

PATIENT	AGE	SEXE	FORME DE LA TUBERCULOSE *	LOCALISATIONS ASSOCIEES **	ANOMALIES # ASSOCIEES	EVOLUTION ##	NATIONALITE
1	22	M	NC	O	O	G	Inde
2	51	M	NC	1	éthylisme	G	CH
3	26	M	C	1	O	G	I
4	49	M	C	1	O	G	CH
5	27	M	C	O	O	G	CH
6	26	M	C	O	O	G	I
7	55	M	C	1	O	G	GB
8	42	M	C	1	éthylisme	G	CH
9	22	M	C	1	O	G	CH
10	42	M	NC	O	O	G	E
11	50	M	NC	1	éthylisme	G	I
12	24	M	C	1	gastrectomie	G	Algérie
13	42	M	C	O	O	G	Yugoslavie
14	46	M	C	O	O	G	I
15	56	M	NC	1	O	G	CH
16	33	M	NC	O	gastrectomie	G	E
17	69	M	NC	2	éthylisme	G	CH
18	42	M	C	O	néoplasie prost.	G	E
19	80	M	NC	1	éthylisme	G	CH
20	40	M	C	O	O	décès	I
21	23	F	NC	O	néoplasie gastr.	G	E
22	88	F	NC	O	O	G	CH
23	30	M	C	O	O	G	I
24	53	F	C	1	O	G	CH
25	47	M	NC	O	éthylisme	G	CH
26	79	M	C	O	O	G	CH
27	74	F	NC	2	O	décès	CH
28	86	F	C	1	O	décès	CH
29	53	M	C	1	O	G	CH
30	37	M	C	1	éthylisme	décès	CH
31	85	M	C	O	éthylisme	décès	CH
32	64	M	NC	1	O	G	CH

* NC = non-cavitaire
C = cavitaire

** O = aucune
1 = dissémination bronchogène
2 = généralisée

O = aucune

G = guérison

Table no 2 : valeurs hématologiques

PATIENT	AGE	SEXE	ANEMIE *	LEUCOCYTES / mm ³	LYMPHOCYTES / mm ³	MONOCYTES / mm ³
1	22	M	0	8240	2554	824
2	51	M	0	6910	553	1036
3	26	M	0	8070	1937	-
4	49	M	+	13900	834	695
5	27	M	0	8020	802	962
6	26	M	0	5670	907	397
7	55	M	+	8970	1166	538
8	42	M	0	9510	1427	1141
9	22	M	0	12400	496	372
10	42	M	0	7720	2162	309
11	50	M	+	7230	1084	578
12	24	M	0	12900	4128	903
13	42	M	0	8210	1970	575
14	46	M	+	7650	918	994
15	56	M	0	9700	1455	679
16	33	M	0	3910	547	430
17	68	M	+	6280	1507	628
18	42	M	0	9080	545	908
19	80	M	0	6180	1669	433
20	40	M	+	5640	1220	374
21	23	F	0	4290	1459	300
22	88	F	0	6800	1904	544
23	30	M	0	8590	1117	601
24	53	F	+	12760	191	574
25	47	M	0	4300	1290	430
26	79	M	+	5960	774	298
27	74	F	0	4640	325	371
28	86	F	+	6540	229	262
29	53	M	+	10400	728	520
30	37	M	0	11640	873	1222
31	85	M	-	-	790	-
32	64	M	0	14200	284	1278

* + = hématoците inférieur à 39 % pour M
37 % pour F

Table no 3 : incorporation de ^3H -thymidine en présence de PHA *

PATIENT	AGE	SEXE	LYMPHOCYTES / mm ³	P H A
1	22	M	2554	48 460
2	51	M	553	32 361
3	26	M	1937	68 292
4	49	M	834	56 810
5	27	M	802	12 971
6	26	M	907	15 216
7	55	M	1166	56 411
8	42	M	1427	38 434
9	22	M	496	24 630
10	42	M	2162	45 256
11	50	M	1084	56 320
12	24	M	4128	21 340
13	42	M	1970	54 630
14	46	M	918	53 696
15	56	M	1455	41 313
16	33	M	547	18 124
17	68	M	1507	59 620
18	42	M	545	25 924
19	80	M	1669	73 994
20	40	M	1220	84 885
21	23	F	1459	43 450
22	88	F	1904	59 588
23	30	M	1117	3 389
24	53	F	191	2 261
25	47	M	1290	69 755
26	79	M	774	29 994
27	74	F	325	1 675
28	86	F	229	2 469
29	53	M	728	20 018
30	37	M	873	6 537
31	85	M	790	13 053
32	64	M	284	1 641

* mesure de la radioactivité émise, en coups par minute (cpm)

Table no 4 : stimulation lymphocytaire et MIF (chiffres absolus)

PATIENT	CONTROLE *	PHA*	stimulation lymphocytaire				M I F		
			PPD *	candida *	streptokinase-streptodornase *	PPD	#	candida #	streptokinase-streptodornase #
1	152	48 460	253	188	336	81		94	97
2	317	32 361	519	482	791	86		100	74
3	568	68 292	1238	630	758	82		88	94
4	432	56 810	382	601	417	76		86	96
5	361	12 971	590	392	419	91		82	76
6	361	15 216	806	612	1172	80		98	82
7	212	56 411	389	358	175	76		84	99
8	391	38 434	611	417	336	86		94	92
9	274	24 630	403	317	260	64		92	98
10	648	45 256	2615	303	1145	72		94	81
11	1080	56 320	1592	1624	1071	84		67	93
12	320	21 340	380	496	309	62		66	94
13	527	54 630	746	1429	385	74		81	98
14	437	53 696	610	714	304	71		89	96
15	310	41 313	594	674	324	69		63	71
16	216	18 224	367	315	199	65		96	97
17	816	59 620	1642	2015	1324	69		71	64
18	529	25 924	948	482	820	31		83	99
19	489	73 994	822	309	375	76		99	100
20	289	84 885	323	413	281	72		100	94
21	325	43 450	622	1260	475	64		70	72
22	504	59 588	971	485	880	74		100	76
23	167	3 589	225	123	146	86		98	97
24	213	2 261	294	324	205	98		91	94
25	301	69 755	323	470	2693	90		96	64
26	303	29 994	305	343	421	98		96	84
27	140	1 675	160	154	141	99		100	96
28	254	2 469	318	213	261	99		96	100
29	165	20 018	145	157	140	99		100	94
30	837	6537	875	928	416	96		99	92
31	525	13 053	536	427	220	98		100	96
32	530	1 641	503	469	367	100		98	98

* en coups par minute

en %

Table no 5 : patients à Mantoux positif

PATIENT	AGE	LYMPHOCYTES / mm ³	PHA *	stimulation lymphocytaire						M			I	F	
				PPD		candida		streptokinase-streptodornase		PPD	candida	streptokinase-streptodornase			
				cutané 20	in vitro *	cutané	in vitro *	cutané	in vitro *	cutané 20	in vitro #	cutané	in vitro #	cutané	in vitro #
1	22	2554	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	51	553	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	26	1937	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	49	834	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	27	802	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	26	907	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	55	1166	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	42	1427	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	22	496	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	42	2162	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11	50	1084	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12	24	4128	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13	42	1970	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14	46	918	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15	56	1455	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
16	33	547	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17	68	1507	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18	42	545	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
19	80	1669	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	40	1220	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
21	23	1459	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
22	88	1904	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
> 25 000 cpm = +				* rapport test/contrôle				1,5		#		+ = 85 %		=	

table no 6 : patients à Mantoux NEGATIF

PATIENT	AGE	LYMPHOCYTES/mm ³	PHA*	stimulation lymphocytaire												
				PPD		candida		streptokinase-streptodornase		PPD		candida		streptokinase-streptodornase		
				cutané 2U	in vitro**	cutané	in vitro**	cutané	in vitro**	cutané 2U	in vitro#	cutané	in vitro#	cutané	in vitro#	
23	30	1117	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	53	191	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	47	1290	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+
26	79	774	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	74	325	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	86	229	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	53	728	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	37	873	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	85	790	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	64	284	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* + = > 25 000 cpm

** + : rapport test/contrôle > 1,5

+ = < 85 %
- = > 85 %

" PPD 10 U
! PPD 100 U

table no 7 : données cliniques, hématologiques et immunologiques

PATIENT	AGE	FORME DE LA TUBERCULOSE *	EVOLUTION**	MANTOUX	LYMPHOCYTES / mm ³	ANEMIE #	LEUCOCYTES / mm ³	PHA ##
1	22	NC	G	10 U +	2554	0	8240	+
2	51	NC	G	2 U +	553	0	6910	+
3	26	C	G	2 U +	1937	0	8070	+
4	49	C	G	10 U +	834	+	13900	+
5	27	C	G	2 U +	802	0	8020	-
6	26	C	G	2 U +	907	0	5670	-
7	55	C	G	2 U +	1166	+	8970	+
8	42	C	G	2 U +	1427	0	9510	+
9	22	C	G	2 U +	496	0	12400	-
10	42	NC	G	2 U +	2162	0	7720	+
11	50	NC	G	2 U +	1084	+	7230	+
12	24	C	G	2 U +	4128	0	12900	-
13	42	C	G	2 U +	1970	0	8210	+
14	46	C	G	2 U +	918	+	7650	+
15	56	NC	G	2 U +	1455	0	9700	+
16	33	NC	G	2 U +	547	0	3910	-
17	69	NC	G	2 U +	1507	+	6280	+
18	42	C	G	2 U +	545	0	9080	+
19	80	NC	G	2 U +	1669	0	6180	+
20	40	C	+	2 U +	1220	+	5640	+
21	23	NC	G	2 U +	1459	0	4290	+
22	88	NC	G	2 U +	1904	0	6800	+
23	30	C	G	2 U -	1117	0	8590	-
24	53	C	G	10 U -	191	+	12760	-
25	47	NC	G	10 U -	1290	0	4300	+
26	79	C	G	100 U -	774	+	5960	+
27	74	NC	+	100 U -	325	0	4640	-
28	86	C	+	100 U -	229	+	6540	-
29	53	C	G	100 U -	728	+	10400	-
30	37	C	+	100 U -	873	0	11640	-
31	85	C	+	100 U -	790	0	-	-
32	64	NC	G	100 U -	284	0	14200	-

* NC=non-cavitaire ** G=guérison # +=hématocrite inférieur à 39 % (homme) ## += > 25 000 cpm
 C=cavitaire +=décès 37 % (femme)

TABLEAU NO 8

IMMUNOELECTROPHORESES : dosages quantitatifs #

PATIENT	SEXE	IgG (mg %)		IgA (mg %)		IgM (mg %)	
1	M	2100	*	355		330	*
2	M	1840	*	210		560	*
3	M	1730	*	410	*	175	
4	M	1000		560	*	105	
5	M	2000	*	430	*	295	*
6	M	1270		225		93	
7	M	1710	*	754	*	78	
8	M	1340		545	*	70	
9	M	1510	*	252		100	
10	M						
11	M	1520	*	343		380	*
12	M						
13	M						
14	M	2640	*	1000	*	80	
15	M						
16	M	2620	*	816	*	210	*
17	M						
18	M	1460	*	555	*	155	
19	M						
20	M	1360	*	390	*	240	*
21	F						
22	F	1930	*	324		190	
23	M	1620	*	810	*	92	
24	F						
25	M	1580	*	392	*	100	
26	M	820		155		50	
27	F	1740	*	362	*	810	*
28	F	1340		290		98	
29	M	1360	*	736	*	78	
30	M	3500	*	710	*	400	*
31	M	1140		240		75	
32	M	1490	*	285		90	

valeurs normales : voir p. 5

* valeur supérieure à ± 2 DS

TABLEAU NO 9

DEGRE DE CONCORDANCE DES TESTS CHEZ LES PATIENTS TUBERCULEUX (n:32)		
	concordance	1 discordance
P P D	23 (72 %)	9 (28 %)
candida	23 (72 %)	9 (28 %)
streptokinase streptodornase	26 (81 %)	6 (19 %)
ensemble	13 (41 %)	14 (44 %)

B I B L I O G R A P H I E

1. AFFRONTI LF, FIFE EG, GROW L : Serodiagnostic test for tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 107 : 822-825, 1973
2. ALDRETE JA, VIRTUE RW : in "Toxicity of Anesthetics", BR FINK, Baltimore, Williams and Wilkins, p. 105, 1968
3. ALEXOPOULOS C, BABITIS P : Age dependance of T lymphocytes. *Lancet* i : 426, 1976
4. AUGENER W, COHNEN G, REUTER A, BRITTINGER G : Decrease of T lymphocytes during ageing. *Lancet* i : 1164, 1974
5. AXELROD AE : Immune processes in vitamin deficiency states. *Am J Clin Nutr* 24 : 265-271, 1971
6. AYoola B : Tuberculin reaction in sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Lancet* i : 1032-1033, 1975
7. BEESON PB, MC DERMOTT W : Textbook of Medicine. 14 th Ed., Saunders, Philadelphia, p. 398, 1975
8. BERENBAUM MC, FLUCK PA, HURST NP : Depression of lymphocyte responses after surgical trauma. *Br J Exp Pathol* 54 : 597-607, 1973
9. BROWN RC, ATUK NO : A second reversion of the tuberculin reaction after INH prevention therapy. *Am Rev Resp Dis* 107 : 658-660, 1973
10. BRUCE DL, WINGARD DN : Anesthesia and the immune response. *Anesthesiology* 34 : 271-282, 1971
11. BUCKLEY C, DORSEY F : A comparison of serum immunoglobulin concentrations in sarcoidosis and tuberculosis. *Ann Intern Med* 72 : 37-42, 1970
12. BURNET FM : An immunological approach to ageing. *Lancet* ii : 358-360, 1970
13. CAROSELLA ED, MOCHANKO K, BRAUN M : Rosette-forming T cells in human peripheral blood at different ages. *Cell Immunol* 12 : 323-325, 1974
14. CARR DT : The tuberculin skin test. *Am Rev Resp Dis* 105 : 855-856, 1972
15. CHANG TW : Bacterial infection and tuberculin reactivity. *Ann Intern Med* 82 : 284, 1975

16. CHURCHILL WH, ROCKLIN RE, MALONEY WC, DAVID JR : The relationship of MIF production and antigen induced lymphocyte proliferation to delayed cutaneous hypersensitivity in patients with Hodgkin's disease. Clin Res 19 : 438, 1971
17. CLAUDY A, THIVOLET J, VALANCOGNE A, SCHMITT D : Comparaison entre les résultats du test d'inhibition de la migration leucocytaire et l'hyper-sensibilité cutanée à la tuberculine chez l'homme. Rev Europ Etudes Clin Biol 16 : 826-830, 1971
18. COHEN S, BENACERRAF B, MC CLUSKEY RT, OVARY Z : Effects of anticoagulants on delayed hypersensitivity reaction, J Immunol 98 : 351-358, 1967
19. CROFTON J, DOUGLAS A : Respiratory Diseases. Blackwell Scientific Publications. Oxford and Edinburgh, p. 226, 1969
20. DANNENBERG AM : Macrophages in inflammation and infection. N Engl J Med 293 : 489-493, 1975
21. DAVID JR, DAVID RR : Cellular hypersensitivity and immunity. Inhibition of macrophage migration and the lymphocyte mediators. Progr Allergy 16 : 300-449, 1972
22. DIAZ-JOUANEN E, WILLIAMS RC, STRICKLAND RG : Age related changes in T and B cells. Lancet i : 688-689, 1975
23. Editorial : Tuberculin anergy, Brit Med J 4 : 573, 1970
24. EDWARDS PQ : Tuberculin negative ? N Engl J Med : 373-374, 1972
25. ELLISON RT : Clinical studies on allergy to tuberculin following primary tuberculous infection, Amer Rev Tuberc 58 : 463-475, 1948
26. FAULKNER JB, CARPENTER RL, PATNODE RA : Serum protein and immunoglobulin levels in tuberculosis, Am J Clin Path 48 : 556-560, 1967
27. FERRARESI RW, DEDRICK CT, RAFFEL S, GOHMAN-YAHR M : Studies on the macrophage inhibition test. I. Comparison of the skin and cell migration reactions during the course of development of delayed hypersensitivity. J Immunol 102 : 852-858, 1969
28. FREEDMAN SO, KONGSHAVN PL : Immunobiology of tuberculin hypersensitivity, Chest 68 : 470-474, 1975
29. GIRARD JP, CUEVAS M : Action de l'anesthésie sur la réponse immune cellulaire. J Franç Anesthésie, à paraître

30. GIRARD JP, CUEVAS M : Effet de l'anesthésie et de la chirurgie sur certains paramètres de l'immunité humorale. J Franç Anesthésie, à paraître
31. GLASGOW AH, NIMBERG RB, MENZOIAN JO, SAPOROSHETZ I, COOPERBAND SR, SCHMID K, MANNICK JA : Association of anergy with an immunosuppressive peptide fraction in the serum of patients with cancer. N Engl J Med 291 : 1263-1267, 1974
32. GLASSER RM, WALKER RI, HERION JC : The significance of hematologic abnormalities in patients with tuberculosis. Arch Intern Med 125 : 691-695, 1970
33. GOODMAN LS, GILMAN A : The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5th Ed., MacMillan Publishing Co., Inc., p. 1209, 1975
34. GREEN CD, EARTWOOD CD : Effect of nitrous oxide inhalation on hemopoiesis in rats. Anesthesiology 24 : 341-345, 1963
35. GRIECO MH, CHMEL H : Acute disseminated tuberculosis, a diagnostic problem. A clinical study based on twenty eight cases. Am Rev Resp Dis 109 : 554-560, 1974
36. HALLGREN HM, BUCKLEY CE, GILBERTSEN VA, YUNIS EJ : Lymphocyte phytohemagglutinin responsiveness, immunoglobulins and autoantibodies in aging humans. J Immunol 111 : 1101-1107, 1973
37. HARRISON BDW, TUGWELL T, FAWCETT IW : Tuberculin reaction in adult Nigerians with sputum-positive pulmonary tuberculosis. Lancet i : 421-424, 1975
38. HARRISON TR : Principles of Internal Medicine. 7th Ed., McGraw-Hill Book Company, NY, p. 886, 1974
39. HEILMAN DH, FLEDMANN WH : Specific cytotoxic action of tuberculin. Studies on tissues of tuberculous rabbits in which negative cutaneous reaction to tuberculin have developed. Amer Rev Tuberc 54 : 312-318, 1946
40. HEINE KM, STOBBE H, KLATT R, SAHI K, HERRMAN H : Lymphocyte transformation tests in patients under treatment with immunosuppressive drugs. Helv med Acta 35 : 140-145, 1969
41. HEISS LI, PALMER DL : Anergy in patients with leukocytosis. Am J Med 56 : 323-332, 1974

42. HEWELL B, SUYEMOTO D : Tuberculin reactions of tuberculous patients on INH therapy. *Amer Rev Tuberc* 69 : 733-744, 1954
43. HOLDEN M : Tuberculin sensitivity in elderly patients. *Am Rev Resp Dis* 105 : 854-855, 1972
44. HOLDEN M, DUBIN MR, DIAMOND PH : Frequency of negative intermediate strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *N Engl J Med* 285 : 1506-1509, 1971
45. HORWITZ O, WILBEK E : Effect of tuberculous infection on mortality risk. *Am Rev Resp Dis* 104 : 643-655, 1971
46. HOWARD WL, KLOPFENSTEIN MD, STEININGER WJ, WOODRUFF CE : The loss of tuberculin sensitivity in certain patients with active tuberculosis. *Chest* 57 : 530-534, 1970
47. JANICKI BW, GOOD RC, MINDEN P, AFFRONTI LF, HYMES WF : Immune responses in rhesus monkeys after BCG vaccination and aerosol challenge with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Resp Dis* 107 : 359-366, 1973
48. JOHN TJ : Skin tests. *N Engl J Med* 293 : 1104, 1975
49. JOHNSTON RN, RITCHIE RT, MURRAY IHF : Declining tuberculin sensitivity with advancing age. *Brit Med J* 5359 : 720-724, 1963
50. KANTOR FS : Infection, anergy and cell mediated immunity. *N Engl J Med* 292 : 629-634, 1975
51. KATZ J, KUNOFSKY S, KRASNITZ A : Variation in sensitivity to tuberculin. *Am Rev Resp Dis* 106 : 202-212, 1972
52. KENT DC, SCHWARTZ R : Active pulmonary tuberculosis with negative tuberculin skin reaction. *Am Rev Resp Dis* 95 : 411-418, 1967
53. KUNOFSKY S, KATZ J : The stability of the tuberculin reaction. *Am Rev Resp Dis* 78 : 862-870, 1958
54. LANDI S, HELD HR, TSENG MC : Disparity of potency between stabilized and non stabilized dilute tuberculin solutions. *Am Rev Resp Dis* 104 : 385-393, 1971
55. LEFFORD MJ : Delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 111 : 243-246, 1975

56. LEFFORD MJ, MC GREGOR DD, MACKANESS GB : Immune response to Mycobacterium tuberculosis in tats. Infect Immun 8 : 182-189, 1973
57. LESTER CF, ATWELL RJ : Tuberculin skin test reaction in active pulmonary tuberculosis. Am Rev Tuberc 78 : 399-402, 1958
58. LEWI S : Allergie cutanée tuberculinique et transformation blastique des lymphocytes cultivés in vitro en présence de tuberculine. Corrélation chez 208 sujets âgés. Ann Inst Pasteur 119 : 630-645, 1970
59. LONG JB, FAVOUR CB : The ability of ACTH and cortisone to alter delayed type bacterial hypersensitivity. Bull Johns Hopkins Hosp 87 : 186-202, 1950
60. MACKANESS GB : The immunology of antituberculous immunity. Am Rev Resp Dis 97 : 337-344, 1968
61. MALAVIYA AN, KUMAR R, DINGLEY HB : DNCB skin sensitization and its relationship to PPD reactivity in pulmonary tuberculosis. Ind J Med Res 61 : 885-890, 1973
62. MALAVIYA AN, SEHGAL KL, KUMAR R, DINGLEY HB : DNCB contact sensitization in pulmonary tuberculosis. Clin Exp Immunol 22 : 399-402, 1975
63. MALAVIYA AN, SEHGAL KL, KUMAR R, DINGLEY HB : Factors of delayed hypersensitivity in pulmonary tuberculosis. Am Rev Resp Dis 112 : 49-52, 1975
64. MASCHER W : Tuberculin negative tuberculosis. Amer Rev Tuberc 63 : 501-524, 1951
65. MC FARLANE H, OGBEIDE MI, REDDY S, ADCOCK KJ, ADESHINA H, GURNEY JM, COOKE A, TAYLOR GO, MORDIE JA : Biochemical assessment of protein-calorie malnutrition. Lancet i : 392-394, 1969
66. MIGUERES J, JOVER A, COLOMBIES P, DUCOS J, POUJOULET N, KREMPF M : Le test de transformation blastique des lymphocytes des liquides pleuraux. Rev Franç Mal Resp 10 : 991-1002, 1973
67. MILLER JF : T-cell regulation of immune responsiveness. Ann NY Acad Sci 249 : 9-26, 1975
68. MILLER SD, JONES HE : Correlation of lymphocyte transformation with tuberculin skin test sensitivity. Am Rev Resp Dis 107 : 530-538, 1973
69. MITCHELL AG, NELSON WE, LEBLANC TJ : Studies in immunity. Effect of acute diseases on the reaction of the skin to tuberculin. Am J Dis Child 49 : 695-702, 1975

70. MOOKERJEE B, ACKMAN CFD, DOSSETOR JB : Delayed hypersensitivity in vitro using human peripheral leucocytes. *Transplantation* 8 : 745-748, 1969
71. MUKERJEE P, SCHULDT S, KASIK JE : Effect of rifampin on cutaneous hypersensitivity to purified protein derivatives in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 4 : 607-611, 1973
72. NILSSON BS : Rifampin : an immunosuppressant ? *Lancet* ii : 374, 1971
73. OLIVEIRA-LIMA A : Passive transfer of the delayed dermal sensitivity to tuberculin by mean of blood leucocytes. *Amer Rev Tuberc* 72 : 577-581, 1958
74. PALMER CE : Tuberculin sensitivity and contact with tuberculosis : further evidence of non specific sensitivity. *Amer Rev Tuberc* 68 : 678-694, 1953
75. PALMER CE, EDWARDS LB : Identifying the tuberculous infected; the dual-test technique. *JAMA* 205 : 167-169, 1968
76. PALMER CE, LONG MW : Effects of infection with atypical mycobacteria on BCG vaccination and tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 94 : 553-568, 1966
77. PALMER DL, REED WP : Skin tests. *N Engl J Med* 293 : 1104, 1975
78. PIERONI RE : Bacterial infection and tuberculin reactivity. *Ann Inter Med* 82 : 283-284, 1975
79. PIERONI RE, STEVENS DL, STOJANOVIC A, LEVINE L : Investigation of the responsiveness of BCG-vaccinated children with whooping-cough to tuberculin. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 42 : 583-589, 1972
80. RIDDLE PR, BERENBAUM MC : Postoperative depression of the lymphocyte responses to PHA. *Lancet* i : 746-748, 1967
81. ROBERTS-THOMSON IC, WITTINGHAM S, YOUNG-CRAYOUD U, MACKAY IR : Ageing, immune response and mortality. *Lancet* ii : 368-370, 1974
82. ROBINS AB, ABELES H, ARONSOHN MG, GLASS R, GOLDBERG SL, KONTERWITZ H, LEVINE I, SCHWARTZ S : Tuberculin-testing studies in New-York city. *Amer Rev Tuberc* 69 : 1057-1058, 1954

83. ROCKLIN RE, REARDON G, SHEFFER A, CHURCHILL WN, DAVID JR : Dissociation between two in vitro correlates of delayed hypersensitivity. Absence of migration inhibitory factor (MIF) in the presence of antigen-induced incorporation of ^3H -thymidine. 5th Leukocyte Culture Conference, Ottawa 1970, Academic Press, New-York, p. 639, 1970
84. SALVIN SB, NETA R : A possible relationship between delayed hypersensitivity and cell-mediated immunity. *Am Rev Resp Dis* 111 : 372-377, 1975
85. SALVIN SB, NISHIO J, GRIBIK M : Lymphoid cells in delayed hypersensitivity. I. In vitro versus in vivo responses. *Cell Immunol* 1 : 62-77, 1970
86. SAYED H, HARSHFIELD E, GURWITH M, SCHOLLENBERG E : Cell-mediated reactions in tuberculosis. *Clin Res* 21 : 1053, 1973
87. SCHACHTER EN : Tuberculin negative tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 106 : 587-593, 1972
88. SCHLOSSMAN S, LEVIN H, ROCKLIN RE, DAVID JR : The compartmentalization of antigen-reactive lymphocytes in desensitized guinea pigs. *J Exp Med* 134 : 741-750, 1971
89. SCRIMSHAW NS, TAYLOR CE, GORDON JE : Interaction of nutrition and infection. Geneva, WHO Monograph Series 57, 1968
90. SIASOCO RE, CHEN CL, CHANG TW : Tuberculin reaction in typhoid fever. *Ann Intern Med* 81 : 400, 1974
91. SILOBRCIC V, SABION CELLO A, MAZURAN R, DEKARIS D, KADRNKA-LOVRENCIC M : A comparison of the inhibition of leucocyte migration and monocyte spreading as in vitro assays for tuberculin hypersensitivity in man. *Clin Exp Immunol* 20 : 239-247, 1975
92. SMITH DT : Diagnostic and prognostic significance of the quantitative tuberculin tests. The influence of subclinical infections with atypical mycobacteria. *Ann Intern Med* 67 : 919-946, 1967
93. SMITH JA, REICHMAN LB : Lymphocyte transformation. An aid in the diagnosis of tuberculosis in patients with nonreactive skin tests. *Am Rev Resp Dis* 106 : 194-201, 1972
94. SOKAL JE : Measurement of delayed skin test responses. *N Engl J Med* 293 : 501-502, 1975

95. SOKAL JE : Skin tests. *N Engl J Med* 293 : 1104-1105, 1975
96. SPAGNUOLO PJ : Anaemia and immune response. *Lancet* ii : 319, 1976
97. SRIKANTIA SG, SIVAPRASAD J, BHASKARAM C, KRISHNAMACHARI KA : Anaemia and immune response. *Lancet* i : 1307-1309, 1976
98. TEASDALE C, THATCHER J, WHITEHEAD RH, HUGUES LE : Age dependance of T-lymphocytes. *Lancet* i : 1410-1411, 1976
99. THOMAS JW, NAIMAN SC, CLEMENTS D : Lymphocytic transformation with phytohaemagglutinin. II. In the tuberculous patient. *Can Med Assoc J* 97 : 836-839, 1967
100. TURK JL : *Immunologie médicale*. Masson, 2e éd., p. 72, 1975
101. TUTTLE WM, O'BRIEN EJ, GRAHAM EA : Studies on tuberculin hypersensitivity. I. The relation of hypersensitiveness to tuberculin to the post-thoracoplasty reaction. *J Thorac Surg* 6 : 544-551, 1937
102. UBEROI S, MALAVIYA AN, CHATTOPADHYAY C, KUMAR R : Secondary immunodeficiency in miliary tuberculosis. *Clin Ecp Immunol* 22 : 404-408, 1975
103. VERMA IC : In vitro correlates of delayed hypersensitivity in tuberculosis. *Indian J Pediat* 37 : 337-346, 1970
104. WALDORF DS, WILKINS RF, DECKER JL : Impaired delayed hypersensitivity in an ageing population. *JAMA* 203 : 831-834, 1968
105. WAXMAN J, LOCKSHIN M : In vitro and in vivo cellular immunity in anergic miliary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 107 : 661-664, 1973
106. WEKSLER ME, HUTTEROTH TH : Impaired lymphocyte function in aged humans. *J Clin Invest* 53 : 99-104, 1974
107. WHITEHEAD RH, TEASDALE C, HUGUES LE : Correlation between tests of cell-mediated immunity. *Lancet* ii : 258, 1976
108. WIJSMULLER G, TERMINI J : The tuberculin test; effects of storage and method of delivery on reaction size. *Am Rev Resp Dis* 107 : 267-273, 1973
109. WILSON LM : Reversal of the tuberculin reaction : its significance in case finding by survey skin testing. *Am Rev Resp Dis* 102 : 282-284, 1970

110. WINTROBE MM : Clinical Hematology. 6th Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, p. 272, 1969
111. WOLSTENHOLME GEW, O'CONNOR M : Nutrition and infection. Little, Brown & Company, Boston, 1967
112. WOODRUFF CE, CHAPMAN PT : Tuberculin sensitivity in elderly patients. Am Rev Resp Dis 104 : 261-263, 1971
113. WOODRUFF CE, STEININGER WJ, KELLY RG, KREISEL H : The respons to anti-microbial therapy on anergic and partially anergic tuberculous patients. Amer Rev Tuberc 67 : 292-298, 1953
114. YOUNG GP : Relation between delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis. Am Rev Resp Dis 111 : 109-118, 1975
115. ZACHARSKI LR, LINMAN JW : Lymphocytopenia ; its causes and significance. Mayo Clin Proc 46 : 168-173, 1971
116. ZEITZ SJ, OSTROW JH, VAN ARSDEL PP Jr ; Immunologic features of the anergic tuberculous patient. J Allergy 49 : 93-94, 1972

